



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 829

**Tocilizumab adicionado a terapia estándar versus terapia estándar sola en pacientes con enfermedad severa y /o crítica por COVID-19**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta *	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada #	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

\*Evidencia de alta calidad para el desenlace requerimiento de ventilación de mecánica

# Evidencia de moderada calidad para el desenlace mortalidad

**IMPORTANTE:** Dada la Naturaleza de la pandemia y su evolución, el presente documento podría sufrir una actualización antes de dar por finalizado su periodo abierto a consulta pública.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Colaci C, Alfie V, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Tocilizumab en COVID-19** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N°829, Buenos Aires, Argentina. Abril de 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el uso de tocilizumab adicionado a las terapias estándares, respecto a no utilizarlo, reduce la mortalidad en pacientes con enfermedad severa y/o crítica por COVID-19, sin asociarse a un mayor riesgo de efectos adversos.

Evidencia de alta calidad muestra que el uso de tocilizumab en combinación con las terapias estándares, respecto a no utilizarlo, reduce el requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con enfermedad severa/crítica por COVID-19. En el caso de pacientes severos, pero sin requerimiento de ventilación mecánica, el uso de tocilizumab se asocia a una menor probabilidad de requerirla versus no utilizarlo.

No se cuenta con evidencia que sustente el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 leve a moderado.

Recomendaciones emitidas por sociedades científicas como el Instituto Nacional para la Salud de los Estados Unidos, la Sociedad Americana de Infectología entre otras y la Sociedad Argentina de Infectología, recomiendan el uso de tocilizumab asociado a tratamientos estándares en pacientes con enfermedad severa/crítica por COVID 19. Financiadores públicos de Canadá y Reino Unido, brindan cobertura para el uso de tocilizumab en pacientes internados severos/críticos por COVID 19.

Hasta la fecha las agencias regulatorias de Argentina, Estados Unidos y Europa no autorizaron el uso de tocilizumab para esta indicación.

No se encontraron estudios locales o internacionales acerca de la costo-efectividad o el impacto presupuestario del tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

## TOCILIZUMAB IN COVID-19 PATIENTS

### CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that using tocilizumab as an add-on to standard therapies, versus not using it, reduces mortality in patients with severe disease and/or in critical condition due to COVID-19, with no higher risk for adverse effects.

High-quality evidence shows that using tocilizumab in combination with other standard therapies, versus not using it, reduces the need for mechanical ventilation in patients with severe disease/critical condition due to COVID-19. In the case of severe patients not requiring mechanical ventilation, the use of tocilizumab is associated to less likelihood of requiring mechanical ventilation versus not using it.

There is no evidence supporting the use of tocilizumab in patients with mild to moderate COVID-19.

The recommendations issued by the scientific societies, such as the United States National Institutes of Health, the Infectious Diseases Society of America among others, and Argentina's Society of Infectious Diseases, recommend using tocilizumab in combination with standard therapies in patients with severe disease/critical condition due to COVID-19. Public health sponsors from Canada and the United Kingdom cover the use of tocilizumab in hospitalized patients with severe disease/critical condition due to COVID-19.

To date, the regulatory agencies from Argentina, United States and Europe have not authorized the use of tocilizumab for these indications.

No local or international studies have been found on tocilizumab's cost-effectiveness or budget impact for the treatment of COVID-19 patients.

**To cite this document in English:** Colaci C, Alfie V, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Tocilizumab in covid-19 patients.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 829, Buenos Aires, Argentina. April 2021. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.<sup>1</sup>

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 22 de abril de 2021, su circulación se ha reportado en más de 223 países reportándose más de 143.100.000 casos y más de 3.000.000 de muertes alrededor del mundo.<sup>2</sup>

El período de incubación de la infección por SARS-Cov-2 es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.<sup>3</sup> La clínica varía desde casos asintomáticos hasta neumonía severas que pueden eventualmente evolucionar a distrés respiratorio. Se han descrito además otros síntomas como: alteraciones gastrointestinales, cefalea y mialgias generalizadas.<sup>3</sup>

Según datos observacionales de China, del 87,9% de los casos que fueron hospitalizados por fiebre, el 15,7% desarrolló un cuadro de neumonía severa.<sup>4</sup> El Instituto Nacional de Salud (NIH su sigla del inglés *National Institute of Health*) describe en sus guías cinco categorías de estratificación de la enfermedad:<sup>5</sup>

- **Asintomático:** Paciente con test positivo para SARS Cov 2, sin síntomas asociados. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el virus se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. El diagnóstico en esta etapa incluye PCR de muestras respiratorias, junto con imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anormalidades significativas. El tratamiento en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes. Es en esta etapa donde se contemplaría el uso de tratamientos específicos que tendrían por objeto reducir la carga viral del paciente.
- **Moderado:** Pacientes con síntomas respiratorios bajos o imagen radiológica compatible con neumonía, con una saturación de O<sub>2</sub> > 94% al aire ambiente a nivel del mar.
- **Severo:** Pacientes con compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre e hipoxia (definida como una PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> de <300 mmHg o saturación de oxígeno < a 94%), asociado a una frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto. Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado, con compromiso de más del 50%. Los análisis de sangre revelan linfopenia, junto con la elevación de las transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. Es en esta etapa que la mayoría de

los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo debido a que no se ha establecido aún un tratamiento antiviral específico, aunque sería en esta etapa donde teóricamente mostrarían un mayor grado de eficacia.

- **Critico (hiper-inflamación):** Una minoría de pacientes con COVID-19 pasaran a la etapa más grave de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar y falla multiorgánica. La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras. Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La Troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) también se puede elevar. La terapia personalizada en el estadio III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte en una disfunción multiorgánica sin retorno. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo.<sup>3</sup> La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). En una serie de 138 casos tratados en China, la mediana de estancia hospitalaria entre los pacientes egresados vivos fue de 10 días.<sup>6</sup> Esta serie de casos, reportó que el 26% de los mismos requirió ingreso a UTI y que el 4,3% había fallecido. Otro reporte en cambio, sobre 41 casos reportó que el 32% había ingresado a UTI y el 15% de éstos había fallecido. La tasa de letalidad del COVID-19 a la fecha, sobre los casos cerrados es del 8%.<sup>2,6,7</sup>

Hasta la fecha, a pesar de los múltiples estudios que se han llevado a cabo en el mundo no existe un tratamiento específico para el Coronavirus; actualmente el tratamiento continúa siendo sintomático y de sostén<sup>3,8</sup>. Se han propuesto tratamientos con diferentes drogas en base a la extrapolación de efectividad de las mismas en cuadros similares.<sup>8</sup> Uno de estos tratamientos descritos es el uso de tocilizumab.

El fundamento del uso de esta droga se basa en la observación del aumento de los niveles de mediadores de la inflamación (citocinas) en pacientes con cuadros severos respiratorios por COVID-19 ingresados a las unidades de cuidados intensivos.<sup>9</sup> Las citocinas son proteínas que actúan como mensajeras celulares en la respuesta inmunitaria, y como se mencionó anteriormente, los niveles altos de citocinas pueden causar una respuesta inflamatoria exagerada, lo que se conoce como síndrome de liberación de citocinas, desencadenando la falla multiorgánica y la muerte. En el caso del compromiso respiratorio severo por SARS-CoV-2, éste se une a las células epiteliales alveolares, activando el sistema inmunitario, lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de citocinas,

incluida la IL-6, aumentando la permeabilidad vascular, lo que genera la acumulación de una gran cantidad de líquido y células sanguíneas en los alvéolos, derivando en insuficiencia respiratoria.

Respecto al rol de la medición de los niveles de IL-6 en pacientes con COVID 19, Coomes y Haghbayan publicaron una RS con MA, con fecha final de búsqueda al 15 de marzo de 2020.<sup>10</sup> Sobre un total de seis estudios, metaanalizaron datos de 1302 casos en los que compararon los niveles de IL-6 en pacientes con enfermedad complicada (pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto, que requirieron la admisión a UTI, o que tenían enfermedad "grave" o "crítica" según el puntaje del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China) versus pacientes con enfermedad no complicada (definida por la ausencia de los criterios anteriores). Los niveles de IL-6 en aquellos con enfermedad complicada fue 2,9 veces mayor (IC 95%, 1,17-7,19;  $p < 0,01$ ;  $I^2 = 100\%$ ). Los autores encontraron resultados consistentes cuando compararon pacientes que requirieron ingreso en UTI versus ninguna admisión a la UTI. Asimismo, identificaron que los niveles elevados de IL-6 se relacionaron con la presencia de compromiso pulmonar bilateral, y que las reducciones en los niveles de esta citocina se asociaron con mejoría clínica e imagenológica.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor de IL-6. La administración intravenosa está indicada en el síndrome de liberación de citocinas por otras causas, por lo que se postula que podría estar indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad severa por COVID 19 y enfermedad pulmonar extensa que presenten niveles elevados de IL-6, con el objeto de detener la hiperinflamación sistémica.<sup>9</sup>

En este documento se evalúa el uso de tocilizumab como tratamiento de la insuficiencia respiratoria en infección por COVID-19.

## 2. Tecnología

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor humano de interleucina 6 (IL-6) del subtipo de inmunoglobulina IgG1. Se administra lentamente (infusión durante 60 minutos) por vía intravenosa a una dosis de 8mg / kg en pacientes > 30 kg o 12 mg / kg en pacientes <30 kg. En pacientes con mala respuesta, se pueden administrar dos dosis adicionales (máximo 3 dosis en total) administradas, con un intervalo mínimo de 8 horas entre dosis.

Tocilizumab se encuentra aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) desde el año 2017 para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas del inglés *cytokine release syndrome*) grave o potencialmente mortal causado por terapia CAR-T (del inglés *Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy*). También tiene indicaciones aprobadas por la FDA para artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis idiopática juvenil sistémica. La FDA ha autorizado el uso de tocilizumab para el tratamiento del COVID-19 dentro de ensayos clínicos de fase III.<sup>11</sup> En la Argentina se encuentra aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su uso en el tratamiento

de la artritis reumatoide.<sup>12</sup> El tocilizumab no se encuentra autorizado para su uso en COVID por la FDA, EMA ni ANMAT.

Tocilizumab altera la forma en que funciona el sistema inmunitario del paciente, y con el potencial de aumentar la probabilidad de que el paciente contraiga infecciones o empeore cualquier infección actual. Datos obtenidos de seguridad en seguimiento de pacientes con enfermedades reumatológicas resultó en tasas globales de eventos adversos (EA) leves (dolor de cabeza, reacciones en el sitio de la inyección) y EA graves fueron 278,2 / 100 personas/año y 14,4 / 100 personas/año, respectivamente. Estos eventos incluyeron infecciones graves (4,7 / 100 personas/año), infecciones oportunistas (0,23 / 100 personas/año), perforaciones gastrointestinales (0,28 / 100 personas/año), malignidad (1,1 / 100 personas/año), infarto de miocardio (0,25 / 100 personas/año) y accidente cerebrovascular ( 0,19 / 100 personas/año).<sup>13</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tocilizumab en el tratamiento de la infección por COVID-19

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC), recomendaciones de sociedades científicas y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.**

<b>Población</b>	Pacientes con COVID
<b>Intervención</b>	Tocilizumab asociado a medidas estándares de tratamiento
<b>Comparador</b>	Medidas estándares de tratamiento
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: sobrevida, días de uso de soporte ventilatorio mecánico, días de uso de oxigenoterapia no invasiva, días de internación, carga viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, recomendaciones de sociedades científicas.

## 5. Resultados

Se incluyeron una RS con metaanálisis, diez GPC y/o recomendaciones de sociedades científicas y dos evaluaciones de tecnología sanitarias.

No se encontraron estudios que evalúen el uso de tocilizumab en pacientes leves o moderados.

### 5.1 Eficacia y seguridad

En la revisión sistemática “viva” con MA llevada a cabo por la Asociación Panamericana de la Salud (PAHO, por sus siglas en Inglés *Pan American Health Organization*) acerca de tratamientos para COVID-19 publicada en abril 2021, se identificaron diez ensayos clínicos en los que se comparó tocilizumab agregado al estándar de tratamiento vs el estándar de tratamiento. En el párrafo siguiente se detallará en particular el ensayo RECOVERY con en mayor número de casos. En esta RS se incluyeron un total de 6440 pacientes. Ocho estudios evaluaron mortalidad. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con enfermedad severa y/o crítica, y en ese resultado la heterogeneidad de los estudios fue categorizada como baja ( $I^2=16\%$ ). Los resultados del metaanálisis mostraron que, el Tocilizumab probablemente reduzca la mortalidad (RR 0,87; IC95% 0,79 a 0,96 con modelo de análisis de efecto fijo y RR 0,9; IC 95% 0,78-1,03 según el análisis de efectos aleatorio con una RD (Diferencia de Riesgo) -1,6%, IC95%, -3,5 a -0,5%). El metaanálisis de los estudios muestra que el tocilizumab reduce el requerimiento de ventilación mecánica (RR 0,8, 95% IC 0,71-0,9 y RD -3.5%, 95% IC -5 a -1.7%) y podría mejorar los síntomas asociados a la infección (RR 1.10, 95% IC 0.99-1.22 y RD 6%, 95% IC, -0.6 a 13.3%). Finalmente, no se observó aumento significativo de los eventos adversos por Tocilizumab (RR: 0.89, 95% IC, 0.75-1.07 y RD -1.1, 95% IC, -2.5 a 0.7).<sup>14</sup>

Horby y col. reportaron en febrero del 2021 los resultados del estudio aleatorizado, controlado y abierto RECOVERY trial (NCT04381936)<sup>15</sup>, incluido en la revisión de PAHO, donde evaluaron, la seguridad y eficacia del tocilizumab en pacientes con COVID 19 con hipoxemia e inflamación sistémica vs tratamiento estándar. El objetivo primario del estudio era evaluar cualquier causa de mortalidad a los 28 días y como objetivos secundarios tuvo: evaluar el tiempo de hospitalización, evolución a la necesidad de ventilación mecánica y muerte. Se reclutaron 4116 pacientes desde el 23 de abril al 24 de enero de 2021. Los criterios de inclusión fueron pacientes con neumonía por COVID-19 con hipoxemia ( $SO_2 < 92\%$  o requerimiento de oxígeno suplementario) y elevados parámetros inflamatorios ( $PCR > 75$  mg/L). Quienes fueron aleatorizados al grupo tocilizumab, recibieron una dosis según peso (800 mg si el peso era  $> 90$  Kg; 600 mg si el peso era entre 65 y 90 Kg; 400 mg si el peso era entre 40 y 65 kg y 8 mg/Kg si el peso era  $< 40$  Kg) en infusión endovenosa por 60 minutos. En caso de no haber mejoría clínica una segunda dosis era administrada a las 12-24 horas después de la primera dosis. Dos mil veintidós pacientes fueron incluidos en la rama de tocilizumab y 2094 en la rama de tratamiento estándar. Al inicio de la aleatorización el 82% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con corticoides, 562 (14%) se encontraban con intubación orotraqueal, 1686 (41%) estaban recibiendo soporte respiratorio no invasivo y 1868 (45%) no recibían tratamiento con oxígeno suplementario. La media de PCR fue de 143 mg/L. Los pacientes que recibieron tocilizumab presentaron una reducción significativa de la mortalidad comparado con aquellos pacientes que recibieron tratamiento estándar, 596/2022 (29%) vs 694/2096 (33%) respectivamente (RR 0.86; 95% IC, 0.77-0.96,  $p=0.007$ ). A su vez, los pacientes que recibieron tocilizumab tuvieron mayor probabilidad de ser dados de alta dentro de los 28 días vs los que habían recibido tratamiento estándar (54% vs 47%, RR 1.22, 95% IC 1.12-1.34,  $p<0.0001$ ). En cuanto a los pacientes que no se encontraban bajo ventilación mecánica al momento de la aleatorización, aquellos que recibieron tocilizumab presentaban menor riesgo de progresión a enfermedad grave con necesidad de intubación o muerte vs quienes recibieron tratamiento estándar (33% vs 38%, RR 0.85, 95% IC 0.78-0.93,  $p=0.0005$ ). No se demostró diferencia significativa en la reducción de días de uso de ventilación mecánica en aquellos pacientes que ya estaban intubados al momento de ingresar el estudio. Sin embargo, si se demostró que los pacientes en la rama de tocilizumab presentaban menor uso de hemodiálisis y hemofiltración (5% vs 7% RR 0.75, 95% IC 0.59-0.96  $p=0.02$ ) que quienes no la recibieron. No se han descriptos casos severos de infecciones asociadas al uso de tocilizumab en este estudio.

Actualmente se encuentran registrados en el sitio *clinicaltrials.gov*, 81 protocolos de investigación que contemplan el uso de tocilizumab, 21 de ellos se han completado pero los resultados no se han publicados hasta la fecha.<sup>16</sup>

## 5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Se han seleccionado las evaluaciones de tecnologías sanitarias cuya fecha de realización haya sido posterior a la publicación de los resultados de los principales estudios acerca del uso del tocilizumab en COVID-19, por lo que se incluyeron aquellas publicadas desde febrero de 2021 a la fecha.

La agencia canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CADTH, sus siglas del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) evaluó el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19

con fecha de marzo de 2021 concluyendo que era aún poco claro el rol de esta tecnología en cuanto a los beneficios en mortalidad por haberse encontrado inconsistencia entre los resultados de los ECAs analizados. Al momento de realizar el informe, el principal estudio (RECOVERY) sólo tenía disponibles los resultados preliminares. En cambio, concluyen que existe un beneficio asociado al tocilizumab en la reducción de necesidad de asistencia respiratoria mecánica respecto de los pacientes que no habrían recibido esta droga.<sup>17</sup>

La agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Quebec (INESSS, sus siglas del francés Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) con fecha de 25 de marzo de 2021 realizó una evaluación acerca del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 mencionando que existiría una plausibilidad biológica que avale el uso de esta medicación, recomendando el tratamiento con tocilizumab, en combinación con cuidados estándares (que incluyen dexametasona) en pacientes hospitalizados cuya condición requiera oxigenación de bajo flujo, y solo en presencia de inflamación sistémica caracterizada por un aumento de Proteína C reactiva (mayor de 75 mg / L) y en pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones, debido a los beneficios clínicos demostrados en el curso clínico, duración de la hospitalización, tasa de ingreso a UCI, requisitos para la ventilación mecánica invasiva y la mortalidad.<sup>18</sup>

### **5.3 Costos de la tecnología**

El precio de venta al público de la ampolla de 400 mg es de 113,861 ARS, lo que equivale a USD\$ 1156 (dólares estadounidenses, abril 2021).<sup>19</sup> Deberá tenerse en cuenta que la dosis máxima por administración es de 800 mg (dos ampollas) y que eventualmente pueden requerirse dos dosis por paciente, dependiendo de la evolución clínica.

### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

El panel de expertos del Instituto Nacional para la Salud (NIH de sus siglas en inglés *National Institute of Health*)<sup>5</sup> recomienda el uso de Tocilizumab (en una sola dosis endovenosa de 8 mg/Kg, hasta un máximo de 800 mg) en combinación con dexametasona (6mg/día por 10 días) en:

- Pacientes hospitalizados que presentan rápida descompensación respiratoria tal como:
  - Pacientes recientemente hospitalizados (dentro de los 3 días de admisión) quienes fueron admitidos en UTI dentro de las primeras 24 hrs y requieren intubación orotraqueal, ventilación no invasiva o cánulas de alto flujo (> 0.4 FiO<sub>2</sub>/30 L/min)
  - Pacientes recientemente hospitalizados (dentro de los 3 días de admisión) que no fueron admitidos en UTI y quienes rápidamente evolucionan con necesidad de oxígeno suplementario y requieren ventilación no invasiva o cánulas de alto flujo y presenten aumento de los marcadores inflamatorios.

El panel de expertos del NIH advierte de consideración especiales ante el uso de Tocilizumab, el mismo no debe ser utilizado en pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquellos que

utilizan drogas biológicas, en pacientes que tengan enzimas hepáticas elevadas (> 5 veces su valor normal), perforación del tracto gastrointestinal superior, infección bacteriana o fungica sin controlar, recuento de glóbulos blancos < 500/mm<sup>3</sup>, plaquetas < 50000/mm<sup>3</sup> o si se desconoce hipersensibilidad al Tocilizumab.

La Organización Mundial de la Salud en su guía de manejo clínico de infecciones por COVID-19 actualizada al 31 de marzo de 2021 no menciona el uso de tocilizumab para el tratamiento del COVID-19.<sup>20</sup> El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Center of Disease Control*) en su información para médicos sobre opciones terapéuticas para pacientes con COVID-19, actualizado al 13 de abril de 2020 menciona que solo el remdesivir está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. para prevenir o tratar COVID-19 no mencionando el uso de tocilizumab, sin embargo hace referencia a las guías del NIH para el tratamiento de pacientes con COVID-19.<sup>3</sup>

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, sus siglas del inglés *Infectious Diseases Society of America*) actualizada en febrero 2021 menciona en sus recomendaciones el uso de Tocilizumab solo en aquellos pacientes hospitalizados con progresión severa (So2 < 94% al aire ambiente e incluye pacientes con requerimiento de oxígeno) o crítica (definida por pacientes con IOT, requerimiento de ECMO e incluye pacientes con disfunción orgánica) de la enfermedad COVID-19 con elevación de los marcadores inflamatorios (> 75 mg/L) y asociado al uso de corticoides.<sup>21</sup>

La guía de tratamiento de la infección severa por COVID-19 de la Universidad de Washington de los Estados Unidos recomienda el uso de Tocilizumab en combinación con corticoides en pacientes con requerimiento de oxígeno suplementario internados en UTI y/o necesiten ventilación mecánica no invasiva o cánulas de alto flujo asociado a aumento de los parámetros de inflamación.<sup>22</sup>

La guía realizada por la Campaña de Supervivencia de la Sepsis de los Estados Unidos en el mes de enero 2021, (*Surviving Sepsis Campaign*) no emite recomendación acerca del uso de Tocilizumab en el tratamiento de pacientes críticos adultos considerando que la evidencia disponible es insuficiente.<sup>23</sup>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, actualizó en Julio 2020 el uso de diversos tratamientos para COVID 19, sin cambios respecto a su postura con el Tocilizumab, aclarando el uso de Tocilizumab como tratamiento disponible para el manejo de la infección respiratoria por COVID-19 recomendando su empleo en forma precoz, en aquellas fases de la enfermedad donde su uso resulte teóricamente más efectivo en frenar la cascada inflamatoria tal que tenga un efecto favorable sobre la necesidad de ventilación.<sup>24</sup>

Las guías británicas NICE<sup>25</sup> (de sus siglas en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) recomienda el uso de Tocilizumab si el paciente reúne los siguientes criterios:

- Estar bajo tratamiento o completó tratamiento con corticoides, a menos que no pueda recibir tratamiento con los mismos
- Que no haya recibido otro inhibidor de IL-6 durante la internación
- Sin evidencia de infección bacteriana u otra infección viral distinta a SARS-Cov 2.

Además el pacientes debe tener requerimiento de oxígeno suplementario y elevación de PCR (> 75 mg/L) o estar dentro de las primeras 48 horas de uso de cánula de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva o con intubación orotraqueal.

Las guías INESSS (de sus siglas en francés: *l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*)<sup>18</sup> actualizadas en marzo de 2021 recomiendan el uso de Tocilizumab como una opción alternativa, en combinación con los tratamientos estándares en aquellos pacientes hospitalizados que requieran oxígeno con cánula de alto flujo o ventilación mecánica, idealmente si están hospitalizados menos de 14 días y aproximadamente dentro de las 24 horas o menos desde la colocación del soporte respiratorio.

El Ministerio de Salud de la Republica Argentina <sup>26</sup> a través de las de las recomendaciones elaboradas por la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) <sup>27</sup> solo considera el uso de Tocilizumab en pacientes con enfermedad grave marcada por hipoxemia ( $So_2 < a 94\%$  al aire ambiente o  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg) y aumento de los marcadores inflamatorios asociado a dexametasona.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Tabla 2. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas sobre tocilizumab en COVID-19

Institución	País	Mes/Año	Recomendación	Observaciones
<b>Argentina</b>				
Ministerio de Salud de la Nación <sup>26</sup>	Argentina	Septiembre 2020	NM	
Sociedad Argentina de Infectología <sup>27</sup>	Argentina	Febrero 2021	SI	Considera el uso en pacientes con hipoxemia y aumento de los marcadores inflamatorios, asociado al uso de corticoides
<b>Otros países</b>				
Centers for Disease Control and Prevention <sup>3</sup>	EEUU	Abril	NM	Se basa en las recomendaciones del NIH
Infectious Diseases Society of America <sup>21</sup>	EEUU	Febrero 2021	SI	En pacientes con enfermedad severa/ críticos que tienen elevado los marcadores inflamatorios asociado al uso de corticoides
University of Washington Medicine Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COVID-19 <sup>22</sup>	EEUU	Marzo 2021	SI	En pacientes con aumento del requerimiento de oxígeno (VNI o cánula de alto flujo) y con marcadores inflamatorios elevados en combinación con corticoides
NHS <sup>25</sup>	UK	Abril 2021	SI	Requerimiento de oxígeno de alto flujo o VNI y con aumento de marcadores inflamatorios
Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <sup>23</sup>	EEUU	Enero 2021	-	No se dispone de evidencia suficiente para emitir una recomendación
National Institutes of Health (NIH) <sup>5</sup>	EEUU	Abril 2021	SI	Pacientes con descompensación respiratoria severa en combinación con corticoides
Organización Mundial de la Salud. Clinical management of COVID-19 <sup>20</sup>	Internacional	Marzo 2021	NM	Considera solo el uso de tratamientos que hayan sido validados a través de un ensayo clínico aleatorizado
INESS <sup>18</sup>	Canada (Quebec)	Marzo 2021	SI	Considera en pacientes con requerimiento de oxígeno suplementario
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <sup>24</sup>	España	Julio 2020	Si*	
Grupo de tareas de COVID-19 <sup>28</sup>	Bélgica	Abril	Si**	Solo en el contexto de protocolos de investigación, idealmente cohortes Belgas o internacionales
AIFA (Agencia Italiana del Farmaco) <sup>29</sup>	Italia	Febrero 2021	NM	

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la información relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

\* Recomiendan contemplar el uso de una segunda dosis a las 12 horas de administrada la primera, en aquellos pacientes que experimenten una recaída luego de la primera dosis.

\*\* Podría considerarse en forma individual en cada paciente con inflamación persistente (IL-6 elevado, PCR, dímeros D, y/o ferritina) y síndrome de distress respiratorio y que requieren ventilación mecánica, sin evidencia de sobreinfección bacteriana y/o sepsis.

\*\*\*Para pacientes con lesiones pulmonares extensas y casos graves que también muestran un mayor nivel de IL-6 en pruebas de laboratorio. La dosis inicial es de 4-8mg / kg con la dosis recomendada de 400mg, si la dosis inicial no es efectiva, se puede administrar una dosis adicional después de 12 horas (la misma dosis). No deben administrarse más de 800 mg.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un periodo de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Roche, Sociedad Argentina de Infectología y a la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

## Informe de Respuesta Rápida

### **Tocilizumab en pacientes con COVID 19**

Actualización del documento N° 782

Fecha de realización: Abril de 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

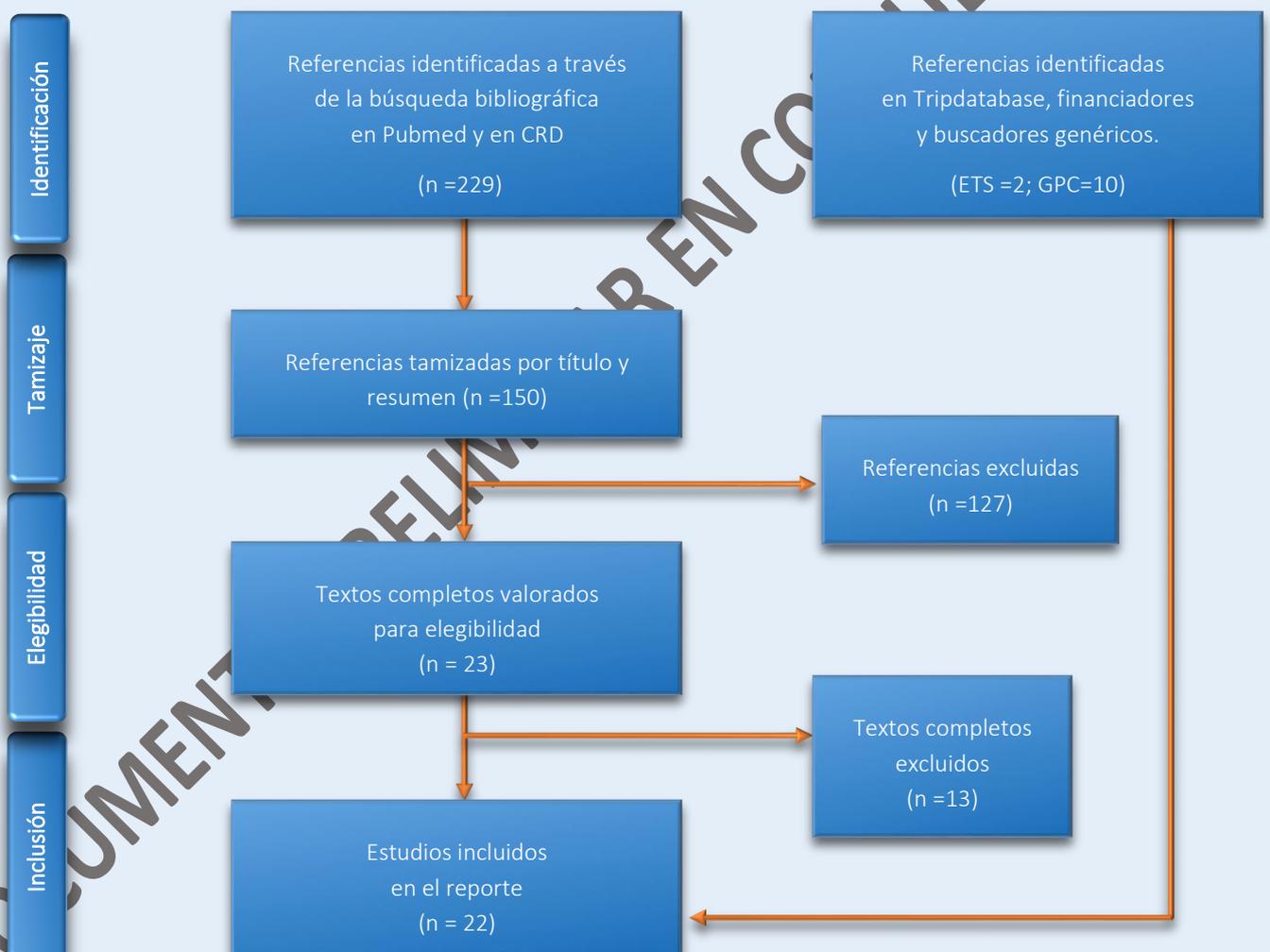
**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 27 de Abril. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir\*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Tocilizumab[Supplementary Concept] OR Tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR Roactemra[tiab] OR IL6 Monoclonal[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



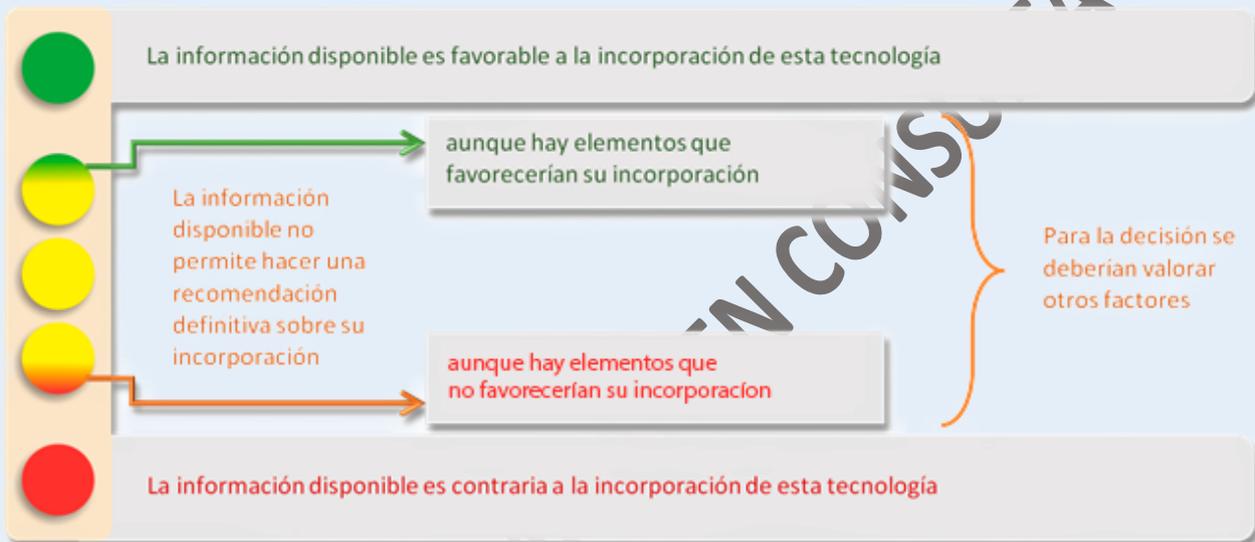
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver:

[www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Tocilizumab adicionado al cuidado estandar en pacientes con COVID-19

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

- Pacientes adultos con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 y,
- El paciente debe estar cursando una neumonía por COVID-19, estar hospitalizado y presentar simultáneamente las siguientes características:
  - Hipoxemia caracterizada por saturación menor a 92% aire ambiente o recibiendo oxígeno terapia
  - Valores de proteína C Reactiva mayores a 75 mg/lit
- El paciente a su vez NO debe presentar ninguna de las siguientes condiciones:
  - Haber recibido otro inhibidor de IL-6 en el contexto de esa internación,
  - Presentar antecedentes de hipersensibilidad al tocilizumab,
  - Ser paciente severamente inmunocomprometido (particularmente aquellos que utilizan drogas biológicas),
  - Presentar recuento de plaquetas menor a 50.000/mm<sup>3</sup> y recuento de neutrófilos menor a 500 células/mm<sup>3</sup>
  - Presentar valores de transaminasas por encima de 5 veces su valor normal,
  - Presentar alto riesgo de perforación gastrointestinal,
  - Presentar concomitantemente infección bacteriana, fúngica o viral (no SARS-CoV-2) no controlada.



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

La dosis es de 8mg/kg de peso en infusión endovenosa por 60 minutos.

En caso de no haber mejoría clínica a las 12-24 horas después de la primera dosis, se podría repetir una segunda dosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. *Rev Esp Quimioter.* April 2020. doi:10.37201/req/098.2020
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed April 22, 2021
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed June 27, 2020.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* February 2020:2020.02.06.20020974. doi:10.1101/2020.02.06.20020974
5. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> Accessed April 23, 2021.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
7. Coronavirus Mortality Rate (COVID-19) - Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/#hfr>. Accessed July 1, 2020.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama.* 2020;2019. doi:10.1001/jama.2020.6019
9. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* March 2020:105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
10. Coomes E, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20048058v1.full.pdf>. Accessed April 22, 2020.
11. Actemra (tocilizumab) FDA Approval History - Drugs.com. <https://www.drugs.com/history/actemra.html>. Accessed April 29, 2021.
12. Administración Nacional de Alimentos y Medicamentos. Ministerio de Salud de la Argentina. ACEMTRA/Tocilizumab. Disposición 13401/2016.
13. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141. doi:10.1186/ar3455
14. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options. Summary of Evidence. April 2020. <https://www.paho.org/coronavirus>
15. Horby P W., et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Medrxiv*, 2021.
16. Search of: tocilizumab | COVID - List Results - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=tocilizumab&cntry=&state=&city=&dist=> Accessed April 29, 2020
17. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Tocilizumab and Sarilumab: Evidence Review and Appraisal - CADTH Covid-19 Evidence Portal. <https://covid.cadth.ca/treatment/tocilizumab-and-sarilumab-evidence-review-and-appraisal/>. Accessed April 30, 2021.
18. INESS. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Use of tocilizumab or sarilumab clinical presentation biotherapies directed against the il-6 receptor treatment related laboratory tests. [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Clinical\\_tool\\_Use-of-Tocilizumab-Sarilumab.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Clinical_tool_Use-of-Tocilizumab-Sarilumab.pdf). Accessed April 30, 2021.
19. ACTEMRA PRECIO. <https://www.alfabeta.net/precio/actemra.html>. Accessed April 22, 2021.
20. World Health Organization. "Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected." [https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed April 27, 2021.
21. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed April 27, 2021.
22. UW Medicine COVID19. <https://covid19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx#InplviewHashae1cb7dc-8d74-4f47-ae31-280460a77fb6=SortField%3DSourceModified-SortDir%3DAsc-WebPartID%3D%7BAE1CB7DC--8D74--4F47--AE31--280460A77FB6%7D>. Accessed April 27, 2021.
23. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Vol 10.; 2020. Accessed April 27, 2021.
24. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 - Agencia

- Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>. Accessed Abril 27, 2021.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing Covid-19. March 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>.
  26. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>. Accessed Abril 27, 2021.
  27. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Guías: Terapia para SARS-COV2. Febrero 2021. <https://www.sadi.org.ar/coronavirus/protocolos-de-atencion?start=5>. Accessed Abril 27, 2021.
  28. Interim Clinical Guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium 07 April 2020; Version 7. [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be). Accessed Abril 27, 2021.
  29. Agenzia Italiana del Farmaco. COVID-19: Studio randomizzato italiano, nessun beneficio dal tocilizumab. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-studio-randomizzato-italiano-nessun-beneficio-dal-tocilizumab>. Accessed Abril 27, 2020.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA