

TOCILUZUMAB EN PACIENTES CON COVID-19 HOSPITALIZADOS

- 1- **AUTORES:** Álvarez, J, Muñoz Catón, G; Gatica, C.; Orueta, C, Rodas, R; Venier, G.
Plenario de Valoración: Álvarez, J, Muñoz Catón, G; Gatica, C.; Orueta, C, Rodas, R; Venier, G.; García, C.; Albarracín, F.
- 2- **RESUMEN EJECUTIVO**

Introducción: La enfermedad por Coronavirus (COVID-19) es una infección respiratoria causada por un virus perteneciente al género Beta-coronavirus. Las publicaciones indican que su letalidad podría alcanzar el 2,8%. Algunos estudios hablan de una tasa de letalidad de entre 14-15% para casos hospitalizados. La OMS define al menos 4 escenarios clínicos. En las formas críticas en adultos y niños se pueden generar complicaciones graves por el desarrollo del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Los estudios indican que las citocinas inflamatorias, biomarcadores como Interleucina IL-6, proteína C reactiva, ferritina y dímero D están significativamente más elevados. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con insuficiencia respiratoria debida a Sars-Cov-2-19 hospitalizados. Estimar el impacto presupuestario de la posible utilización. **Características de la tecnología:** El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa a través de la inhibición de la citocina interleucina 6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y sistémicos propios del sistema inmune. Tanto ANMAT como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueban su uso para diversas formas de Artritis y síndrome de liberación de citocinas. La FDA emitió una autorización de uso de emergencia para su uso para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos hospitalizados que reciben corticosteroides sistémicos y requieren oxígeno suplementario ventilación mecánica no invasiva o invasiva con COVID-19 (dosis: 8 mg/kg hasta 800 mg por dosis) **Pregunta de investigación:** ¿En pacientes con COVID-19 hospitalizados con enfermedad severa y/o crítica debe utilizarse tocilizumab junto con el tratamiento estándar en comparación con el uso del tratamiento estándar sin tocilizumab? **Pregunta de cobertura:** ¿debe cubrirse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con COVID-19 hospitalizados severos y/o críticos? ¿Cuáles son los pacientes con COVID-19 que más se beneficiarían con la tecnología? ¿Cuál es el impacto presupuestario de la incorporación de Tocilizumab? ¿Qué mecanismos se sugieren para un uso racional de la droga? **Resultados de Eficacia y seguridad:** La RS del Grupo Cochrane Paris indica que redujo la mortalidad a 28 días. La RS de Siemieniuk, en su meta-análisis por pares halla que reduce la mortalidad (efectos absolutos 16 muertes menos cada 1000) y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes (efectos absolutos 23 menos cada 1000), la confianza según GRADE es alta en ambos desenlaces. La Revisión sistemática de OPS en un meta-análisis de pares halla para el desenlace Mortalidad a 28 días, que probablemente reduce la mortalidad y la *necesidad de ventilación invasiva* en pacientes con COVID-19 grave o crítico. La certeza de la evidencia para el desenlace es alta (GRADE). En cuanto al desenlace seguridad, efectos adversos severos (seguimiento a 28 días), la RS de OPS indica que probablemente no se asocie con eventos adversos severos a los 28-30 días, certeza de la evidencia moderada

(GRADE). Los ensayos clínicos que originaron la aprobación de emergencia reportaron una incidencia de efectos adversos del 3 %. En cuanto al evento infecciones secundarias, una revisión sistemática evaluó la ocurrencia de infecciones secundarias a los 28 días este desenlace, hallando que para tocilizumab un OR (efectos fijos) fue de 0,95 (IC del 95%, 0,77-1,16), la confianza en la evidencia se evaluó como moderada. **Recomendaciones:** La Guía de OPS y la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas IDSA sugieren utilizarlo en pacientes graves y críticos, recomiendan que se consideren los factores de riesgo de progresión de enfermedad o mortalidad, con marcadores sistémicos de inflamación elevados, además de la atención estándar con dexametasona. En Argentina la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) en su documento sobre tocilizumab establece que la indicación podría estar reservada en pacientes con enfermedad severa o crítica de hospitalización hasta 72 hs y con enfermedad rápidamente progresiva. En la Guía de Práctica Clínica de Río Negro se sugiere utilizarlo en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo o crítico. La recomendación de Conetec indica que la droga presenta beneficios sobre la mortalidad y la ventilación mecánica invasiva, pero que existen barreras de implementación y su costo es elevado. El Ministerio de Salud de Chile sugiere no utilizarlo como parte del tratamiento habitual en personas con COVID-19. **Impacto presupuestario:** se desarrolló un Modelo de Análisis de Escenarios (MAE), con el objeto de obtener diferentes escenarios posibles del comportamiento de la actual pandemia y de los distintos actores del sistema. La herramienta intenta captar información epidemiológica, de procesos asistenciales y administrativos, contextuales. Si bien se analizaron distintos escenarios, se seleccionó el correspondiente al mes de mayo del 2021, momento de alta tasa de incidencia en la provincia. Se evaluó el impacto presupuestario incremental para el año calendario corriente, en relación a la fecha de incorporación estimada de la tecnología evaluada (agosto 2021) y el presupuesto total anual del ministerio; lo expuesto implica que el gasto será evaluado para 5 meses. Se concluye que la incorporación de la tecnología produciría un impacto presupuestario total de \$190.127.723 entre el mes de agosto 2021 al mes de diciembre del mismo año, lo que representa una proporción del 0.65 % del presupuesto total del Ministerio de el corriente año. **Impacto en equidad y salud pública:** Es probable que existan razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos (pacientes del subsector estatal, pacientes con cobertura cuyo prestador no cubra la indicación) y según condiciones de base (comorbilidades). Por ello se esperaría que el impacto en la equidad sea probablemente negativo, con lo que se requeriría mecanismos de acceso que aseguren ante igual condición, igual tratamiento. **Conclusiones:** el COPTES **sugiere utilizar tocilizumab** en pacientes hospitalizados por enfermedad por COVID severa o crítica en combinación con dexametasona 8 mg durante 10 días. Se excluyen: Internación mayor de 72 hs en sala común o mayor de 24 hs en UCI e infección activa. Implementar vigilancia activa de infecciones bacterianas/fúngicas. Los equipos deben cumplir con el formulario de prescripción y seguimiento de la droga. La indicación estará sujeta a la disponibilidad de la droga no debiendo afectar la actual demanda de la misma para las patologías para la cual ha sido aprobada y recomendada. Se insta al subsector privado a adherir a la presente recomendación.

Aporte de este informe: selecciona, analiza y recomienda acerca del uso de tocilizumab en pacientes severos-críticos de Covid-19, en su implementación en el sistema de salud de Mendoza.

FECHA DE APROBACIÓN: 25-8-21-

FECHA DE PUBLICACIÓN: 27-8-21

FORMULARIO DE PRESCRIPCIÓN DE TOCILIZUMAB PARA PACIENTES CON COVID -19- SEVEROS-CRÍTICOS HOSPITALIZADOS.

Pacientes que pueden recibir Tocilizumab:

Pacientes hospitalizados por enfermedad por COVID severa * o critica**en combinación con dexametasona

8 mg durante 10 días y PCR > 75 mg/l.

Se excluyen: Internación mayor de 72 hs en sala común o mayor de 24 hs en UCI, pacientes con infección activa bacteriológica o fúngica.

Condiciones que deben cumplirse en la administración:

- Completar Formulario de Prescripción antes de administración
- Completar Formulario de Seguimiento de

Fecha: / /

Hospital:.....

Paciente: Historia Clínica:

DNI:..... Edad: Peso:.....

Obra social / Prepaga:

Fecha de inicio de síntomas:.....

Fecha diagnóstico:

test rápido ☐ PCR ☐ Clínico Epidemiológico ☐

Servicio de internación:

Clínica médica ☐

Terapia Intensiva ☐

Días de internación:

Co-morbilidades: No ☐

Si ☐

¿Cuál?:

Días de internación:.....

CONDICIÓN DEL PACIENTE AL MOMENTO DE LA INDICACIÓN SEGÚN ESCALA OMS*

Grave ☐ Crítico ☐

FACTORES DE RIESGO: marcar lo que corresponda con una cruz

Hipertensión	Fumador activo
--------------	----------------

Obesidad (IMC ≥ 40)	Enfermedad renal crónica
Diabetes	Enfermedad hepática crónica
Enfermedad cardiovascular	Enfermedad cerebrovascular
Enfermedad pulmonar crónica (ej. obstructiva crónica, asma)	Trombocitopenia
Enfermedades que producen inmunodeficiencia.	Cáncer
Embarazo	

MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA

Proteína C reactiva (mg/L):

% SATURACIÓN O₂

En reposo en el aire ambiente:

Con O₂ > 5 L / min:

APOORTE DE OXIGENO

ARM ☐ VNI ☐

INDICACIÓN:

TOCILIZUMABMG

ÚNICA DOSIS ☐.....

DOSIS DE REFUERZO ☐ si: (mg)

Observaciones:

Firma y sello:

Dirección de correo electrónico del médico prescriptor:

Estadio clínico escala OMS*

Enfermedad leve:

- **ambulatoria:** "pacientes ambulatorios" cuyos síntomas clínicos son leves sin signos de neumonía en las imágenes;

- **internación:** síntomas clínicos que requieren hospitalización pero sin necesidad de oxígeno suplementario;

Enfermedad moderada: fiebre y síntomas respiratorios con hallazgos radiológicos de neumonía y que requieren oxigenoterapia estándar O₂ (3 a 5 L / min);

Enfermedad grave: cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- Dificultad respiratoria (≥ 30 respiraciones / min);
- Saturación de oxígeno $\leq 93\%$ en reposo en el aire ambiente o saturación de oxígeno $\leq 97\%$ con O₂ > 5 L / min;
- PaO₂ / FiO₂ ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa). La PaO₂ / FiO₂ en áreas de gran altitud (> 1000 metros sobre el nivel del mar) se corrige mediante la siguiente fórmula: PaO₂ / FiO₂ x (presión atmosférica (mmHg) / 760); pacientes hospitalizados con ventilación no invasiva (VNI) / oxígeno nasal de alto flujo (HFNO);

Enfermedad crítica: casos que cumplen los siguientes criterios: Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica invasiva sin o con vasopresor, diálisis u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

2- FORMULARIO DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE con COVID-19, EN TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB.

Fecha: / /

Paciente:.....

DNI:..... Edad:..... Peso:.....

Nº Historia Clínica:..... Servicio /Hospital:.....

A-RELACIONADOS CON EL MEDICAMENTO

A completar por enfermería:

• Fecha de administración: -----
-

• Se requirió una dosis adicional?: -----
--

• Se presentó alguna barrera/ dificultad para el acceso al medicamento:

B-RELACIONADOS CON EVOLUCIÓN CLÍNICA:

(desde la administración del Tocilizumab)

• Tiempo en días hasta la mejoría clínica: -----

• Tiempo en días hasta el ingreso a ARM: -----

• Tiempo en días en ARM: -----

• Tiempo en días hasta el alta médica: -----

• **Motivo del alta médica:**-----

Mejoría clínica ☐ **Muerte** ☐

Otro?: detallar

• **Duración de la estadía Hospitalaria:** -----

• **Eventos adversos - eventos adversos graves:**

Detallar

Presencia de eventos infecciosos oportunistas: detallar microbiológico

Detallar

Requirió tratamiento? SI : detallar esquema

NO:

Esquema:

Este formulario debe ser completado por el médico tratante/jefe de servicio y enviado a la siguiente dirección de correo electrónico: uctes@mendoza.gov.ar, con copia al servicio de Farmacia el Hospital sede, una vez producida el alta/fallecimiento del paciente.

¿Desea comunicarse o solicitar información adicional/evaluación al COPTES?

Escribir a: uctes@mendoza.gov.ar