Lima, julio de 2021

SERIE NOTA TECNICA COVID-19 N° 24-2021

Uso de Tocilizumab como tratamiento en pacientes hospitalizados con COVID-19

Recomendaciones desarrolladas por el Grupo de Trabajo designado por el MINSA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Serie nota técnica COVID-19 N° 24: Uso de tocilizumab como tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19

PATOLOGÍA: **COVID-19**
Intervención: **Tocilizumab**
Rol de la Intervención: **Tratamiento**
FECHA: **22 de julio 2021**

ANTECEDENTES

- El objetivo del presente informe es:
  - Describir el proceso para la elaboración de recomendaciones por el grupo de trabajo designado por el Ministerio de Salud, en adelante denominado grupo de trabajo.
  - Trasladar las Recomendaciones efectuadas por dicho grupo de trabajo en atención al uso de tocilizumab como tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19, según las preguntas PICO (P: Población, I: Intervención, C: Comparador, O: Outcome o desenlaces).
- La metodología considerada para arribar a la recomendación fue el Marco de Evidencia a la Decisión/Recomendación desarrollado por el Grupo de Trabajo GRADE(1,2).

ANALISIS

a) Formulación de la pregunta

En personas hospitalizadas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab versus no usarlo como tratamiento de dicha enfermedad?
Contexto: Decisión para elegir tratamiento**.**
Perspectiva: Sistema de salud**.**

P	Paciente adulto con COVID-19 confirmado hospitalizado
I	Tocilizumab (en adición a corticoides)
C	No uso (manejo estándar incluyendo corticoides)
O	- Mortalidad - Progresión clínica: necesidad de ventilación mecánica (VM) - Eventos adversos, sobre todo infecciones sobreagregadas

b) Identificación de la evidencia para la pregunta PICO

Se siguieron las orientaciones establecidas en el documento interno de UNAGESP: Orientaciones para el soporte metodológico otorgado al grupo de trabajo designado por el MINSA. Se describe a continuación los resultados del proceso:

- Se identificaron 2 guías de práctica clínica (GPC) con una recomendación vinculada a la pregunta PICO:

  1. Guía Australiana para el manejo clínico de personas con COVID-19, actualización al 14 de julio, elaborada por el Grupo de trabajo nacional australiano sobre evidencia clínica COVID-19 que utilizó la metodología GRADE para la evaluación de la certeza de la evidencia y el Marco de Evidencia para la decisión (EtD)(3).
  2. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19, del 01 de mayo de 2021, Elaborada por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud(4).

  Esta última tomó como referencia lo reportado por la versión de mayo de 2021 de la Revisión Sistemática viva de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), por lo cual se revisó la última actualización de esta revisión con fecha 14 de julio de 2021(5).

- La certeza de la evidencia de las guías revisadas fue evaluada según el enfoque GRADE que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres

últimos aplicables en estudios observacionales)(6,7). De acuerdo a estos criterios la evidencia se puede clasificar en 4 niveles:

Certeza o calidad de la evidencia	Interpretación
Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar este resultado.
Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y es probable que puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

c) Metodología considerada para la elaboración de las recomendaciones: Marco de Evidencia a la Decisión/Recomendación (EtD: Evidence to decisión framework)

- Los marcos EtD(1,2) son una herramienta del Enfoque GRADE, que tiene como finalidad fomentar el uso de la evidencia de una manera estructurada y transparente para informar decisiones relacionadas al manejo clínico de una enfermedad, salud pública, políticas del sistema de salud o en situaciones como el contexto actual de pandemia acerca de acciones con repercusión socio-económica entre otras.
- Los siguientes criterios del marco EtD fueron seleccionados para la discusión y juicio por el grupo de trabajo: Efectos deseables, Efectos indeseables, Certeza de la evidencia, Valores y preferencias de los pacientes, Balance de efectos, Recursos necesarios, Equidad, Aceptabilidad y Factibilidad. En caso de no haber consenso en la valoración del juicio, se efectuó una votación, determinándose la valoración por mayoría simple. La perspectiva fue del sistema de salud.
- Elaboración de las recomendaciones: La metodología EtD considera determinar la fuerza y dirección de una recomendación(8). Ambas, como resultado del juicio acerca del balance beneficio-riesgo, calidad global de la evidencia, confianza en los valores y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad en salud, aceptabilidad, y factibilidad. Se efectuó la valoración de estos criterios para la evidencia sobre el uso de tocilizumab (en adición a corticoides) vs cuidado estándar. En este sentido, existirán recomendaciones “a favor de la intervención” o “en contra de la intervención” (a favor de la alternativa u opción). Asimismo, las recomendaciones pueden ser fuertes o condicionales.

  - Una recomendación será fuerte si existe una clara diferencia entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, la certeza global de la evidencia alta o moderada, todos o casi todos los pacientes informados toman la misma decisión, el costo de la intervención está plenamente justificado, existe un impacto favorable en la equidad en salud, la intervención es aceptable para los usuarios interesados (pacientes y personal de salud) y la implementación de dicha intervención es viable.
  - Una recomendación será condicional si alguna de las consideraciones siguientes está presente: Exista poca diferencia entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, la calidad de la evidencia es baja o muy baja, existe variabilidad o incertidumbre respecto de lo que decidirán los pacientes informados o el costo de la intervención pudiera no estar justificado en algunas circunstancias.

1. Las implicancias de la fuerza de la recomendación son las siguientes:

Recomendación fuerte	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.
Recomendación condicional	Si bien la intervención o alternativa recomendada es apropiada para la mayoría de los pacientes, puede no resultar aplicable a todos ellos. La decisión debiera ser individualizada considerando además un enfoque de decisiones compartidas con el paciente.

d) Diálogo Deliberativo para la valoración de los criterios del Marco EtD y elaboración de las recomendaciones

El Diálogo deliberativo se llevó a cabo el día 22 de julio de 2021, reunión virtual a través de la herramienta Zoom, con la participación de:

1) Profesionales del Grupo de trabajo designado por el Ministerio de Salud y Representantes del Ministerio de Salud, en su calidad de panel de expertos, habilitados para emitir los juicios para cada criterio, votar en caso de ser necesario y elaborar la recomendación.
2) Representantes de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del INS, quienes efectuaron la identificación de la evidencia presentada ante los expertos, en calidad de facilitadores y conductores de los aspectos metodológicos de la reunión.

Los participantes fueron los siguientes:

Grupo de trabajo designado por MINSA	Representantes del MINSA e INS	Metodólogos y Facilitadores (UNAGESP)
Un representante de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva Un representante de la Sociedad Peruana de Neumología Un representante de la Sociedad peruana de Medicina Interna	Represente de DGIESP	Diana Gonzales Fabiola Huaroto José Carlos Sánchez Roger Araujo Isabel Silva Lucía Villar Nora Reyes Karen Huamán Javier Morales Maricela Curisinche

Luego de la discusión y la valoración de los criterios del marco EtD, finalmente se elaboró una recomendación.

RECOMENDACIÓN

Se sugiere el uso de tocilizumab en adición a corticoides para el tratamiento de COVID-19 en adultos, especialmente en pacientes que requieran oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva dentro de las 24 horas previas o con insuficiencia respiratoria de progresión rápida por COVID-19 y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva ≥ 75mg/L).

(Recomendación condicional a favor de la intervención, basada en certeza de evidencia Moderada)

<u>Puntos de buena práctica clínica</u>:

- Administrar tocilizumab 8 mg/kg por infusión EV durante 60 minutos (dosis única máxima de 800 mg).
- Evitar el uso de tocilizumab en pacientes con cualquiera de los siguientes escenarios:
  - En caso de respuesta favorable a corticoides solos.
  - Inmunosupresión significativa, particularmente en aquellos con uso reciente de inmunomoduladores biológicos.
  - TGP > 5 veces su valor normal.
  - Alto riesgo de perforación intestinal.
  - Infección viral, bacteriana o fúngica no controlada.
  - Recuento de neutrófilos < 500 células/µl.
  - Recuento de plaquetas < 50 000 células/µl.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

La Tabla de resumen de los juicios es la siguiente:

Uso de tocilizumab (en adición a corticoides)	
Beneficios	Moderado
Daños	Pequeño
Certeza de la evidencia	Moderada
Valores y preferencias	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes
Balance de efectos	Probablemente favorece al uso
Uso de recursos	Ahorro moderado
Equidad	Varía
Aceptabilidad	Probablemente sí
Factibilidad	Varía

Resumen de la evidencia identificada:

De acuerdo a la última actualización de la RS viva de la OPS:

- Tocilizumab PROBABLEMENTE REDUCE mortalidad:
  RR 0,86 (IC95% 0,79:0,93), RD -2.2% (IC95% -3,4:-1,1)
  Certeza MODERADA ⊕⊕⊕⊕

- Tocilizumab REDUCE requerimiento de Ventilación Mecánica:
  RR 0,83 (IC95% 0,78:0,90), RD -2.9% (IC95% -3,8:-1,7)
  Certeza ALTA ⊕⊕⊕⊕

- Tocilizumab PODRIA mejorar tiempo de resolución de síntomas:
  RR 1,10 (IC95% 0,99:1,22), RD -6% (IC95% -0,6:+13,3)
  Certeza BAJA ⊕⊕◯◯

- Tocilizumab PROBABLEMENTE NO aumenta eventos adversos serios:
  RR 0,90 (IC95% 0,76:1,05), RD -1% (IC95% -2,.5:+0,5)
  Certeza moderada ⊕⊕⊕◯

Certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia para todas las intervenciones fue valorada como **Moderada** debido a que en la reciente actualización de julio de la RS viva de la OPS se lograron recuperar 12 ECAS más sobre el uso de Tocilizumab con adecuada calidad, llegado a calcularse una reducción de riesgo estadísticamente significativa. El juicio fue determinado por consenso.

Valores y preferencias de los pacientes: No se recopiló estudios sobre los valores y preferencias en pacientes con COVID-19. El grupo de trabajo consideró que **probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante** en los valores y preferencias de los pacientes, considerando que la indicación de este fármaco es en pacientes con condición severa o crítica se puede obtener una respuesta favorable por parte del paciente o familiar para su administración. El juicio fue determinado por consenso.

Balance de los efectos: De acuerdo a la última versión de la RS viva de la OPS la utilización de tocilizumab (en adición a corticoides) disminuiría de 11 a 34 muertes por cada mil pacientes, mientras que la disminución de la necesidad de ventilación mecánica sería de 17 a 38 por cada mil

pacientes. En cuanto a los eventos adversos serios, probablemente estos no aumentan con la administración del fármaco. El juicio fue determinando por consenso concluyendo en un beneficio **moderado**.

Uso de recursos: De acuerdo a lo reportado por el observatorio de precios de medicamentos de la DIGEMID, el precio de una ampolla inyectable de 80mg/4mL varía de S/. 500 a S/. 1 000; es decir que el precio de tratamiento para un paciente de 80 Kg a la dosis indicada de 8mg/kg costaría aproximadamente S/. 4 000 a S/. 8 000 por una sola vez(9). Si se considera que su uso podría evitar el costo de una cama UCI con ventilador por varios días, incluso semanas, y el costo cama UCI-COVID por día según el tarifario del SIS varía entre S/. 3 320.50 y S/. 3 539.65(10); el panel considero que su uso generaría un ahorro de costos **moderado.**

Equidad en salud: Por consenso, la equidad en relación al uso de tocilizumab **varía** de acuerdo al escenario clínico y social en el que se plantee su uso por el costo y la disponibilidad del fármaco.

Aceptabilidad: Por consenso, los especialistas consideraron que el personal de salud **probablemente sí** acepte la utilización de tocilizumab en pacientes con las indicaciones especificadas en la recomendación.

Factibilidad: Por consenso, los especialistas consideraron que la factibilidad de la administración de tocilizumab **varía** de acuerdo al escenario clínico y social en el que se plantee su uso por el costo y la disponibilidad del fármaco.

Al revisar los juicios emitidos para la intervención, el grupo de trabajo emitió una **recomendación a favor condicional** para el uso de tocilizumab en adición a corticoides para el tratamiento de COVID-19 en adultos, especialmente en pacientes que requieran oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva dentro de las 24 horas previas o con insuficiencia respiratoria de progresión rápida por COVID-19 y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva ≥ 75mg/L); sustentado en la valoración obtenida para el balance de efectos, uso de recursos, equidad en salud, aceptabilidad y factibilidad.

REFERENCIAS

1. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 30 de 2016;353:i2089.
2. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 28 de 2016;353:i2016.
3. National COVID-19 Clinival Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Natl COVID-19 Clin Evid Taskforce [Internet]. julio de 2021 [citado el 25 de julio de 2021]; Disponible en: https://covid19evidence.net.au/
4. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud. Guía de Práctica Clínica: Manejo de COVID-19. mayo de 2021; Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_COVID_19_Version_In_Extenso.pdf
5. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review. julio de 2021; Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-1921019_eng.pdf?sequence=48&isAllowed=y
6. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. diciembre de 2011;64(12):1311–6.
7. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401–6.
8. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. julio de 2013;66(7):726–35.
9. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado el 26 de julio de 2021]. Disponible en: https://opmcovid.minsa.gob.pe/observatorio/

10. Resolución Jefatural N° 050-2020-SIS: Aprobar el "Tarifario por día para los paquetes de atención de los asegurados al SIS con COVID-19 en los servicios de UCI y hospitalización en las IPRESS privadas y mixtas, en el marco del Decreto Legislativo N° 1466", que en Anexo N° 01 forma parte integrante de la presente Resolución. [Internet]. 2020 [citado el 26 de julio de 2021]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1058154/RJ2020_050.pdf

Elaborado por
Roger Araujo[1]
Isabel Silva [1]

Revisado por:
Nora Reyes Puma[1]
Diana Gonzales Zurita[1]
Fabiola Huaroto Ramírez[1]

[1] Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:
https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor 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 de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) 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.

ANEXO 01: Tablas de Resumen de hallazgos

Resumen de evidencia de la RS viva de OPS – Julio 2021

Outcome Timeframe	**Study results and measurements**	**Absolute effect estimates** SOC TCZ	**Certainty of the evidence** (quality of evidence)	**Plain text summary**
Mortality 28 days	Relative risk: 0.86 (CI 95% 0.79 - 0.93) Based on data from 8005 patients in 19 studies Follow up Median 28 days	**160** per 1000 **138** per 1000 Difference: **22 fewer per 1000** (CI 95% 34 fewer - 11 fewer)	**High**	TCZ decreases mortality
Mechanical ventilation 28 days	Relative risk: 0.83 (CI 95% 0.78 - 0.9) Based on data from 7072 patients in 20 studies Follow up Median 28 days	**173** per 1000 **144** per 1000 Difference: **29 fewer per 1000** (CI 95% 38 fewer - 17 fewer)	**High**	TCZ decreases mechanical ventilation
Symptom resolution or improvement 28 days	Relative risk: 1.1 (CI 95% 0.99 - 1.22) Based on data from 5006 patients in 5 studies Follow up 28 days	**606** per 1000 **667** per 1000 Difference: **61 more per 1000** (CI 95% 6 fewer - 133 more)	**Low** Due to serious imprecision, Due to serious risk of bias[1]	TCZ may increase symptom resolution or improvement
Severe adverse events	Relative risk: 0.9 (CI 95% 0.76 - 1.05) Based on data from 2702 patients in 10 studies	**102** per 1000 **92** per 1000 Difference: **10 fewer per 1000** (CI 95% 24 fewer - 5 more)	**Moderate** Due to serious risk of bias[2]	Tcz probably has little or no difference on severe adverse events

1. **Risk of Bias: Serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; **Imprecision: Serious.** 95%CI includes significant benefits and absence of benefits;
2. **Risk of Bias: Serious. Imprecision: No serious.** 95%ci included significant severe adverse events increase;

Resumen de la evidencia de la GPC australiana

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
All-cause mortality [All patients] Day 21-28 after commencing treatment 9 Critical	Relative risk 0.89 (CI 95% 0.82 – 0.98) Based on data from 6,481 patients in 9 studies. [1] (Randomized controlled)	290 per 1000	258 per 1000 Difference: 32 fewer per 1000 (CI 95% 52 fewer – 6 fewer)	Moderate Due to serious imprecision [2]	Tocilizumab probably decreases death slightly.
Invasive mechanical ventilation End of follow-up 9 Critical	Relative risk 0.81 (CI 95% 0.7 – 0.93) Based on data from 4,248 patients in 4 studies. [3] (Randomized controlled)	159 per 1000	129 per 1000 Difference: 30 fewer per 1000 (CI 95% 48 fewer – 11 fewer)	High	Tocilizumab decreases the need for invasive mechanical ventilation.
Serious adverse events End of follow-up 6 Important	Relative risk 0.89 (CI 95% 0.75 – 1.05) Based on data from 2,309 patients in 8 studies. [6] (Randomized controlled)	162 per 1000	144 per 1000 Difference: 18 fewer per 1000 (CI 95% 41 fewer – 8 more)	Moderate Due to serious imprecision [7]	Tocilizumab probably has little impact on serious adverse events (396 events).
Adverse events End of follow-up 6 Important	Relative risk 1.06 (CI 95% 0.86 – 1.3) Based on data from 1,562 patients in 7 studies. [8] (Randomized controlled)	466 per 1000	494 per 1000 Difference: 28 more per 1000 (CI 95% 65 fewer – 140 more)	Moderate Due to serious imprecision [9]	Tocilizumab probably has little impact on adverse events.