

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

## INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA Nº 002-2023

# Actualización de informe de Tocilizumab en el tratamiento de pacientes oncológicos con COVID-19

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 21 de agosto del 2023



Revisión Rápida N° 002-2023. Actualización de informe de Tocilizumab en el tratamiento de pacientes oncológicos con COVID-19	Código: <b>UFETS-INEN.RR</b>	N° 002-2023
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2023	Versión: V.01

#### MG. Francisco Berrospi Espinoza

Jefe Institucional Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

#### M.C. Alexis Holguin Ruiz

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

#### Elaborado por:

Virgilio Efraín Failoc Rojas Stefanny María Huamán Camacho

#### Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

#### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida Nº 002-2023. Actualización de informe de Tocilizumab en el tratamiento de pacientes oncológicos con COVID-19; Lima, Agosto de 2023.

#### Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

http://www.inen.sld.pe mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe





## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

### **ÍNDICE**

l.	ANTECEDENTES:	2
II.	METODOLOGÍA PARA ACTUALIZACIÓN	2
III.	ACERCA DE LA TECNOLOGÍA	2
	BASE LEGAL	
V. UTI	INDICACIÓN E INTERVENCIÓN (TECNOLOGÍA SANITARIA) A ILIZAR	4
	METODOLOGÍA:	
VII.	ANÁLISIS:	6
VIII	. ASPECTO ECONÓMICO	9
IX.	CONCLUSIONES:	14



## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

#### **I.ANTECEDENTES:**

- Según la REVISIÓN RÁPIDA N°01-2020 realizado el 16 de Setiembre del 2020, por solicitud del Equipo Funcional de Infectología, se realiza una revisión rápida con el fin de realizar una búsqueda y análisis de la mejor evidencia científica disponible sobre la intervención farmacológica tocilizumab en el manejo de pacientes con COVID-19.
- La Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de INEN se creó el 15 de enero del 2020 mediante R.J. 020-2020-J/INEN y dentro de sus funciones están el "Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera para la/s IAFAS". Definiendo tecnologías sanitarias a "cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, rehabilitación o cuidados prolongados. Se incluyen los medicamentos, los dispositivos, los procedimientos médicos y quirúrgicos, así como los sistemas organizativos dentro de los cuales se proporciona dicha atención sanitaria" 1

Dentro de las funciones de UFETS-INEN es re-evaluar tecnologías que fueron evaluadas previamente con alguna recomendación en contra o una aprobación que requiera evaluación.

#### II.METODOLOGÍA PARA ACTUALIZACIÓN

En el presente documento se hace una actualización a la metodología usada en el primer informe, actualización de resultados de la búsqueda científica y de estudios. No se cambiará la pregunta PICO.

#### III.ACERCA DE LA TECNOLOGÍA

Los marcadores inflamatorios marcadamente elevados (p. ej., dímero D, ferritina) y las citocinas proinflamatorias elevadas (incluida la interleucina [IL]-6) se asocian con la COVID-19 crítica y fatal, y el bloqueo de la vía inflamatoria puede prevenir la progresión de la enfermedad<sup>2</sup>. Se han evaluado varios agentes que se dirigen a la

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> INAHTA Hea. Health Technology Assessment International (HTAi) "HTA Glossary.net." [Available from: http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-(n.f.)]

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet.



## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

vía de la IL-6 en ensayos aleatorios para el tratamiento de la COVID-19; estos incluyen los bloqueadores del receptor de IL-6 tocilizumab y sarilumab y el inhibidor directo de IL-6 siltuximab.

Diferentes estudios, guías y normas incluyen el uso de Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 severo.

#### **IV.BASE LEGAL**

- Resolución ministerial N° 193-2020-MINSA que aprueba el Documento técnico:
   Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú
- Ley Nº 30895, Ley que fortalece la Función Rectora del Ministerio de Salud
- Informe Nº 014-2020-DA-DGIESP/MINSA de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública y el Informe Nº 327-2020-OGAJ/MINSA de la Oficina General de Asesoría Jurídica
- Decreto de Urgencia Nº 025-2020, que dicta medidas urgentes y excepcionales destinadas a reforzar el sistema de Vigilancia y Respuesta Sanitaria frente al COVID-19 en el territorio nacional y el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud
- De conformidad con lo dispuesto en la Ley Nº 26842, Ley General de Salud; el Decreto de Urgencia Nº 025-2020, que dicta medidas urgentes y excepcionales destinadas a reforzar el sistema de Vigilancia y Respuesta Sanitaria frente al COVID-19 en el territorio nacional; se indica en el artículo 1, numeral 7.10. Tratamiento antimicrobiano asociado y otros; lo siguiente: que en los casos severos de COVID-19, con SDRA, e incremento de interleucina (IL-6 >40 pg/mL) ó dímero D >1500 ng/ml o en incremento), se pone a consideración el uso de tocilizumab, bajo la siguiente pauta:
  - Tocilizumab en dosis única EV, peso ≥ 75 Kg: 600 mg, peso < 75 Kg: 400</li>
     mg
  - Tocilizumab no se recomienda en casos de neutropenia (<500), plaquetopenia (< 50000), o sepsis por patógenos no COVID-19. El uso de tocilizumab, en COVID-19, debe valorarse en cada caso, de manera individual, evaluando los riesgos y beneficios de su indicación.<sup>3</sup>
- RM N° 1366 que aprueba la NTS N° 179 MINSA/DGIESP-2021

<sup>2020</sup> Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Diario Oficial El Peruano. R.M. N° 193-2020-MINSA. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú



#### DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

- Resolución Jefatural N° 149-2021-J-INEN Aprueban el "Plan de Manejo de la Infección Severa del Covid-19 en el Departamento de Medicina Crítica V.02", que en anexo forma parte integrante de la presente resolución, y derogar la resolución Jefatural N° 85-2021-J/INEN que dispone: Aprobar el Plan de Manejo de Infección del Covid-19 en el Departamento de Medicina Crítica V.02
- Resolución Jefatural N° 040-2021-J-INEN Aprueban el documento denominado
   "Plan de Respuesta frente a Segunda Ola Pandémica por Covid-19"

## V.INDICACIÓN E INTERVENCIÓN (TECNOLOGÍA SANITARIA) A UTILIZAR

Anteriormente (fecha del informe 16 septiembre del 2020) sumarios como UpToDate, cuya ultimo actualización fue el 09 de septiembre del 2020, no incluyen tocilizumab como una medida estándar de tratamiento dentro del manejo de los pacientes con enfermedad severa. Refieren que los datos publicados se limitan a estudios observacionales o series de casos para Inhibidores de la vía de la IL-6, dentro de los cuales se encuentra tocilizumab, sin embargo, hasta esa fecha no había una certeza clara sobre su beneficio. En un estudio de 544 pacientes con COVID-19 grave, el tratamiento con tocilizumab (n = 179) se asoció con una disminución del riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte (HR ajustado 0,61).

Sin embargo, en su última actualización incluyen al tocilizumab dentro de sus sugerencias, con una indicación de tocilizumab (8 mg/kg como dosis única intravenosa) como una opción para las personas que requieren oxígeno de alto flujo o soporte respiratorio más intensivo. Sin embargo, hacen hincapié en el uso de esta, pues solo se usará tocilizumab en pacientes que también están tomando dexametasona (u otro glucocorticoide) y generalmente se limita a una dosis única. El tocilizumab debe evitarse en personas con hipersensibilidad al tocilizumab, infecciones graves no controladas distintas de la COVID-19, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000 células/microL, recuento de plaquetas <50 000, alanina aminotransferasa (ALT) >10 veces el límite superior normal (LSN) y riesgo elevado de perforación gastrointestinal. Tocilizumab debe usarse con precaución en personas inmunodeprimidas, ya que se incluyeron muy pocos en los ensayos aleatorios.<sup>4</sup>

Si bien en el Perú el número de casos de COVID-19 ha ido disminuyendo, aún se reportan casos y en el INEN se trata pacientes oncológicos que requieran manejo complejo.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Arthur Y Kim; FIDSARajesh T Gandhi. UpToDate ®. COVID-19: Management in hospitalized adults. Fecha de actualización: 11 de Mayo del 2023. Disponible en: www.uptodate.com



## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

#### **VI.METODOLOGÍA:**

Primero se realizó una revisión de los documentos que fueron enviados a la unidad y se actualizó la estrategia de búsqueda del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Se elaboró la siguiente pregunta PICO:

Pregunta	Estrategia
Población: Pacientes con COVID-19	("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary] OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH] OR "coronavirus"[MeSH Terms] OR "corona virus"[TIAB] OR "corona virus"[Tiab] OR "COVID-
Intervención: Tocilizumab	19"[TIAB] OR "coronavir*"[TIAB])  ("Tocilizumab"[Supplementary Concept] OR  "Tocilizumab"[Tiab] OR "Actemra"[Title/Abstract] OR  "Roactemra"[Tiab] OR "IL6"[All])
Comparador: Mejor terapia.	-
Tipo de estudios	Ensayos clínicos aleatorizados, revisión sistemática, meta-análisis.

La segunda parte estuvo enfocada en un análisis de la revisión de la literatura para respaldar la decisión basada en evidencia científica. (22 de julio del 2023)

Bases de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta
PubMed	("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary] OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH] OR "coronavirus"[MeSH Terms] OR "corona virus"[TIAB] OR "corona virus"[Tiab] OR	Total: 328 Seleccionados: 2



#### DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

	"COVID-19"[TIAB] OR "coronavir*"[TIAB]) AND ("Tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Tiab] OR "Actemra"[Title/Abstract] OR "Roactemra"[Tiab] OR "IL6"[All])	
Cochrane	("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2":kw OR [mh coronavirus] OR "corona virus":ti,ab OR "corona virus":ti,ab OR COVID-19:ti,ab OR coronavir*:ti,ab) AND (Tocilizumab:kw OR Tocilizumab:ti,ab OR Actemra:ti,ab OR Roactemra:ti,ab OR IL6)	Total: 2 Seleccionados: 1
BRISA	Tocilizumab AND COVID-19	Total: 0

\* Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)

Además, se adiciona un estudio peruano, que por recomendación de experto se coloca en el análisis de los resultados de estudio (este estudio se encuentra en la base de datos de Scielo-Perú).

#### VII.ANÁLISIS:

A continuación, resumiremos los principales estudios científicos que responden a la pregunta de interés:

El estudio RECOVERY presentó un estudio del uso de tocilizumab<sup>5</sup>, un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto que evaluó los efectos de tocilizumab en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 con hipoxia y evidencia de inflamación sistémica. Los participantes del ensayo con hipoxia (saturación de oxígeno <92% en el aire o que requirieron oxigenoterapia) y evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva ≥75 mg/L) fueron elegibles para la asignación aleatoria en una proporción de 1:1 al estándar de atención habitual solo versus el estándar de atención habitual más tocilizumab a una dosis de 400 mg-800 mg (dependiendo del peso) administrada por vía intravenosa. El estudio no menciona el porcentaje de pacientes

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.





## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

con cáncer. En cuanto a los resultados más importantes, el estudio encontró que tocilizumab mejoró la supervivencia y otros resultados clínicos en pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipoxia y evidencia de inflamación sistémica. El 621 (31%) de los 2022 pacientes asignados a tocilizumab y 729 (35%) de los 2094 pacientes asignados a la atención habitual murieron dentro de los 28 días (HR 0,85; IC del 95%: 0,76-0,94; p = 0,0028); además los pacientes asignados a tocilizumab tenían más probabilidades de ser dados de alta del hospital en un plazo de 28 días (57% vs.50%; relación de tasas 1·22; 1·12–1·33; p<0·0001). Sin embargo, cabe mencionar que este estudio encontró una reducción muy moderada para población general (35% vs 31%), a pesar del valor-p encontrado. No se reporta información de pacientes con cáncer, por lo que su recomendación en este grupo puede ser incierto.

En otra investigación, de un ensayo clínico prospectivo<sup>6</sup>, etiqueta abierta y aleatorizado, fue evaluar el uso de tocilizumab en administración temprana, de pacientes atendidos por COVID-19 con neumonía. Los pacientes del brazo experimental recibieron tocilizumab intravenoso dentro de las 8 horas posteriores a la aleatorización (8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg), seguido de una segunda dosis después de 12 horas. El resultado primario que se evaluó fue el ingreso a la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica invasiva, muerte por todas las causas o agravamiento clínico, medido por una relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado (Pao2/Fio2) inferior a 150 mm Hg. Un total de 126 pacientes fueron aleatorizados (60 al grupo de tocilizumab; 66 al grupo de control). Diecisiete pacientes de 60 (28,3 %) en el brazo de tocilizumab y 17 de 63 (27,0 %) en el grupo de atención estándar mostraron un empeoramiento clínico dentro de los 14 días desde la aleatorización (cociente de tasas, 1,05; IC del 95 %, 0,59-1,86). Este estudio mostró que el uso de tocilizumab no disminuía el ingreso a cuidados intensivos. En este estudio no se conoce el porcentaje de pacientes con algún tipo de cáncer.

.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615. PMID: 33080005; PMCID: PMC7577199.





#### DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

En un estudio de revisión sistemática y meta-análisis evaluó el uso de tocilizimab entre los casos gravemente enfermos pero no intubados con COVID-19<sup>7</sup>. Realizaron búsquedas en PubMed, Scopus, Web of Science, MEDLINE, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), Medrxiv y Biorxiv hasta el 13 de febrero de 2022, para casos no intubados, e incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) basados en la evaluación de sesgos. Entre 261 artículos, se incluyeron 11 ECA. El análisis combinado de los 11 ECA demostró que la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de tocilizumab que en el grupo de control (20,0 % y 24,2 %, OR: 0,84, IC del 95 %: 0,73-0,96 y heterogeneidad I 2 = 0 %, p = 0,82). No hay un reporte/detalle de pacientes oncológicos, por lo que no es posible extrapolar esta información. Además, el efecto absoluto de la intervención es de 4%.

Adicionalmente, se encontró un ensayo clínico (NCT04370834) que respondía específicamente a la pregunta PICO en población con alguna enfermedad oncológica, sin embargo, el estudio no fue culminado por falta de pacientes incluidos para la selección. Otras investigaciones han demostrado que el uso de Tocilizumab puede beneficiar a pacientes con altas concentraciones de IL-6 8, sin embargo, como ya se ha descrito previamente en un informe que, en pacientes con neoplasias, el dosaje de IL-6 se encuentra alterado<sup>9</sup>.

Un estudio peruano reportó la experiencia del uso de Tocilizumab<sup>10</sup> en pacientes hospitalizados con diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a infección por SARS-CoV-2. De 24 pacientes que recibieron Tocilizumab, la mayoría eran varones (95,8 %), la comorbilidad más frecuente fue la obesidad (33,3 %), y 21 pacientes (87,5 %) presentaron mejoría clínica y 3 (12,5 %) fallecieron. Quince pacientes (62,5 %) desarrollaron hepatotoxicidad, la mayoría de grado 3 (33,3 %) y tres (12,5 %) pacientes presentaron injuria hepática grado 4. Once pacientes (45,8

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Keske Ş, Akyol M, Tanrıöver C, Özlüşen B, Akcan RE, Güler U, Sait B, Kaçmaz B, Gönen M, Ergönül Ö. Effectiveness of tocilizumab in non-intubated cases with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Infection. 2023 May 10:1–10. doi: 10.1007/s15010-023-02047-2. Epub ahead of print. PMID: 37162716; PMCID: PMC10170028.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Fernández-Díaz C, Alcaraz-Serna A, et al; REINMUN-COVID Group. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jan;147(1):72-80.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.018. Epub 2020 Sep 30. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2021 Jul;148(1):281. PMID: 33010257; PMCID: PMC7525244.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 05-2020. Dosaje de interleucina-6 (IL-6) para el manejo de pacientes con COVID-19. Lima, septiembre de 2020.
<sup>10</sup> Hueda-Zavaleta M, Bardales-Silva F, Copaja-Corzo C, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Córdova Tejada EJ. Tratamiento con Tocilizumab en COVID-19 Crítico: Reporte De Un Centro Hospitalario. Acta Med Peru. 2021;38(2):104-9. doi: https://doi.org/10.35663/amp.2021.382.1919



## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

%) presentaron sobreinfección bacteriana, siendo el germen más frecuente Acinetobacter baumannii. Luego de la administración de Tocilizumab más de la mitad de los pacientes presentó una reacción adversa, a pesar de ello la mortalidad fue baja y la mayoría tuvo una mejora clínica. Otras reacciones adversas fueron la trombocitosis, trombocitopenia leve y la injuria renal grado 2. A pesar de ser un estudio de un solo brazo, retrospectivo, da luces de la experiencia del uso y eventos adversos en Perú. Sin embargo, habría problemas de tener una extrapolación debido al limitado número de pacientes y ser un solo centro. Las dosis que reportaron en la investigación fue de uso de 400mg, dosis muy inferiores a las usadas en ensayos clínicos (8 mg/kg) por lo que los eventos adversos pueden ser menores a los que pueden darse en el mundo real.

Además, en el proceso actual, la vacunación de SARS-CoV-2<sup>11</sup> ha logrado disminuir la mortalidad e ingreso a UCI, por lo que el efecto absoluto del tocilizumab puede ser mínimo.

#### VIII.ASPECTO ECONÓMICO

En el presente documento trabajaremos con la cantidad de pacientes hospitalizados con COVID-19 que serán 100 y calcularemos el riesgo generado para un paciente que no recibe tratamiento con el medicamento Tocilizumab.

Para el cálculo, se determinó que el precio promedio en el mercado de un frasco de ampolla de tocilizumab (400 MG 20ML) es S/. 2288.82<sup>12,13</sup>

A continuación, veremos la tabla 1 que muestra los porcentajes de pacientes que reciben tratamiento con/sin Tocilizumab y el riesgo por aplicar otros tratamientos sin hacer uso del medicamento Tocilizumab (Según estudio Keske et al <sup>14</sup>)

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Valladares-Garrido MJ, Zeña-Ñañez S, Peralta CI, Puicón-Suárez JB, Díaz-Vélez C, Failoc-Rojas VE. COVID-19 Vaccine Effectiveness at a Referral Hospital in Northern Peru: A Retrospective Cohort Study. Vaccines (Basel). 2022 May 20;10(5):812. doi: 10.3390/vaccines10050812. PMID: 35632567; PMCID: PMC9143947.

 $<sup>^{12}</sup>$  Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Tarifario de Medicamentos y Material Médico

 $<sup>^{13}</sup>$  Cuba P , Condorhuamán F. Uso de tocilizumab en pacientes con SARS-CoV-2 en el Hospital Nacional Dos de Mayo, año 2020 - Ciencia e Investigación 2022

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Keske Ş, Akyol M, Tanrıöver C, Özlüşen B, Akcan RE, Güler U, Sait B, Kaçmaz B, Gönen M, Ergönül Ö. Effectiveness of tocilizumab in non-intubated cases with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Infection. 2023 May 10:1–10. doi: 10.1007/s15010-023-02047-2. Epub ahead of print. PMID: 37162716; PMCID: PMC10170028.



## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

Tabla 1: Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento con/sin Tocilizumab

Evolución	Con uso de Tocilizumab	Sin uso de Tocilizumab	Diferencias absolutas
Alta	80%	76%	4%

En la tabla 1, la diferencia absoluta 4% representa la diferencia de los pacientes hospitalizados que reciben tratamiento con el medicamento y los que no lo reciben y que por lo tanto no son dados de alta.

El Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer, informó (Memorando Nº 000202-2023-DEEC-DICON/INEN) que, de las pruebas realizadas por el INEN, para detección de Covid-19 en el año 2023, se reportaron 170 pruebas positivas, si tratamos 170 pacientes que no reciben tocilizumab a 170 pacientes que sí reciben tocilizumab, evitaríamos 7 muertes.

A continuación, en la tabla 2 podremos visualizar el costo total calculado para todos los pacientes si reciben el tratamiento con el medicamento Tocilizumab. Tendremos en cuenta que cada frasco contiende la cantidad de 400mg que es equivalente a una dosis y media que recibirá un paciente promedio (asumiendo 70kg de una persona promedio para una dosis de 8mg/kg), que se dan por única vez a un paciente, asimismo, se agregó el costo por complicaciones que se calculó en las siguientes páginas del presente documento.

**Tabla 2:** Costo total por tratamiento con Tocilizumab

Medicamento	Costo por tratamiento	Cantidad de dosis por frasco	N⁰ Pacientes	Costo por complicaciones	Costo total
Frasco ampolla de Tocilizumab (400 mg 20ml)	S/ 2,288.82	2	170	S/ 706,815.08	S/ 1,485,013.88

Ahora observaremos en la tabla 3 que se realizó el cálculo del costo de las complicaciones más comunes que presentan los pacientes que son del tipo infecciosas, siendo la neumonía intrahospitalaria la más frecuente (29,2 %) y las



## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

sobreinfecciones bacterianas que representa un (31,5 %), siendo el *Acinetobacter* baumannii el germen más frecuentemente aislado (16,6 %).<sup>15</sup>

Tabla 3: Costo de cada complicación por recibir tratamiento con Tociluzimab

Neumonía asociada al ventilador					
Material	Costo por unidad	Cantidad	Días <sup>16</sup>	Costo total	
Atención paciente día UCI	S/ 300.00	1	21	S/ 6,300.00	
Diagnóstico					
Cultivo de secreción bronquial	S/ 30.00	3	1	S/ 90.00	
Esputo inducido	S/ 52.00	1	1	S/ 52.00	
Exámenes auxiliares					
Hemograma automatizado diferencial 5 estirpes	S/ 6.30	1	1	S/ 6.30	
Radiografía de tórax F. y P.	S/ 48.00	1	1	S/ 48.00	
Tratamiento con antibióticos					
Vancomicina (como clorhidrato) 500 mg INY	S/ 2.00	4	14	S/ 111.94	
Colistina 150 mg/2 mL INY 2 mL	S/ 22.00	3	10	S/ 660.00	
Meropenem 500 mg INY	S/ 9.00	6	10	S/ 540.00	
				S/ 7,808.24	

Bacteriemia						
Material	Costo por unidad	Cantidad	Días <sup>17</sup>	Costo total		
Atención paciente día UCI	S/ 300.00	1	14	S/ 4,200.00		
Diagnóstico						
Hemocultivo	S/ 33.00	1	1	S/ 33.00		
Tratamiento con antibióticos						
Meropenem 500 mg INY	S/ 9.00	6	6	S/ 324.00		
Colistina 150 mg/2 mL INY 2 mL	S/ 22.00	3	6	S/ 396.00		
Vancomicina (como clorhidrato) 500 mg INY	S/ 2.00	4	6	S/ 47.98		
Exámenes auxiliares						

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Hueda-Zavaleta M, Bardales-Silva F, Copaja-Corzo C, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Córdova Tejada EJ. Tratamiento con Tocilizumab en COVID-19 Crítico: Reporte De Un Centro Hospitalario. Acta Med Peru. 2021;38(2):104-9. doi: https://doi.org/10.35663/amp.2021.382.1919

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Dámaso-Mata B., Chirinos-Cáceres J., Menacho-Villafuerte L.stimation of economic costs for the care of patients with nosocomial pneumonia in a regional peruvian hospital, 2009–2011

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Cisneros-Herreros J., Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M., Rodríguez-Baño J., Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica - Enferm Infecc Microbiol Clin 2007





#### DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

Hemograma automatizado diferencial 5 estirpes	S/ 6.30	1	1	S/ 6.30
				S/ 5,007.28

Con la tabla anterior, se pudo realizar el cálculo del costo total de las complicaciones que presentan los pacientes a los que se les administra Tociluzimab, como veremos a continuación en la tabla 4.

Tabla 4: Costo total de complicaciones por recibir tratamiento con Tociluzimab

Complicaciones		Tratamiento	Frecuencia	Total pacien tes	Costo de tratamiento	Costo total
Neumonía asociada al ventilador	Complicación pulmonar que se desarrolla después de 48 a 72 horas de la intubación endotraqueal, en pacientes sometidos a ventilación mecánica.	Realizar muestreo no invasivo con cultivos semicuantitativos como procedimiento diagnóstico de primera elección  Considerar la suspensión de antibióticos, si sus resultados del muestreo invasivo con cultivos cuantitativos están por debajo del umbral de diagnóstico para NAV (CPB con <103 UFC/mL o BAL con <104 UFC/mL)	29%	170	S/ 7,808.24	S/ 387,601.23
Bacteriemia	Bacterias encontradas en cultivos (Acinetobacter baumannii, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hominis). Presencia cierta de microorganismos en la sangre del paciente. Para su diagnóstico deben utilizarse criterios	juicio clínico de	38%	170	S/ 5,007.28	S/ 319,213.85



#### DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

	-		C/ 706 915 09
clínicos.	epidemiología local.		
microbiológicos y	microbiológica y la		

S/ 706,815.08

En el presente estudio, realizaremos el cálculo del costo total de un tratamiento alternativo para los pacientes con diagnóstico de COVID severo, que se encuentran en el estadio II de la enfermedad y a la vez presentan hipoxemia, mediante el cual se les debe administrar por vía oral o venosa corticoides como dexametasona 6mg/día para reducir la mortalidad o metilprednisolona 1mg/kg/día<sup>18</sup>. En la tabla 5 podremos ver lo indicado.

**Tabla 5:** Costo total de tratamiento de COVID severo con administración de corticoides

	Costo por	Cantidad de dosis por	Nº	
Medicamento	tratamiento	día poi	Pacientes	Costo total
	tratarriento	ula	1 acientes	Costo total
Dexametasona fosfato (como sal				
sódica) 4 mg/2 mL INY 2 mL	S/ 0.15	2	170	S/ 51.00
Metilprednisilona (como				
succinato sódico) 500 mg INY 4				
mL	S/ 18.88	2	170	S/6,419.20
				S/6,470.20

En la tabla anterior hallamos el costo total por la administración de los tipos de corticoides (dexametasona y metilprednisilona) para la población de 170 pacientes que tenemos con diagnóstico de COVID severo es S/ 6,470.20; si comparamos este costo con el que hallamos por el tratamiento con Tocilizumab S/ 1,485,013.88, existe una diferencia de S/ 1,478,543.68 por realizar el segundo tratamiento.

Finalmente se calculó en la tabla 6 el costo de evitar una muerte por adicionar el uso de tocilizumab.

Tabla 6: Costo por paciente que no recibe tratamiento con Tocilizumab

Nº muertes que se evita.	Costo por recibir tratamiento con Tocilizumab
4	S/ 1,485,013.88
1	S/ 212,144.84

<sup>18 &</sup>quot;Plan de Respuesta actualizada ante la pandemia por COVID-19 en el INEN" – Comité de prevención y control de infecciones asociadas a la atención de la salud. Setiembre 2022



## DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES "AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

Es decir, se debe invertir S/ 212,144.84 para evitar una muerte en pacientes oncológicos con COVID-19 con el uso de Tocilizumab.

Esto implica altos costos, y como hemos mencionado anteriormente en el proceso actual post-pandemia, la vacunación de SARS-CoV-2<sup>19</sup> ha logrado disminuir la mortalidad e ingreso a UCI, por lo que el efecto absoluto del tocilizumab puede ser mínimo, implicando que la intervención no sea costo-efectiva.

#### **IX.CONCLUSIONES:**

- En base a las funciones de UFETS-INEN se actualizó la REVISIÓN RÁPIDA N°01-2020 realizado el 16 de Setiembre del 2020.
- No se ha tenido experiencia con el empleo de tocilizumab en nuestra institución. Se siguieron las recomendaciones de nuestro informe previo.
- En el proceso actual post-pandemia, la vacunación de SARS-CoV-2 ha logrado disminuir la mortalidad e ingreso a UCI, por lo que el efecto absoluto del tocilizumab puede ser mínimo en pacientes vacunados, implicando que la intervención no sea costo-efectiva en este grupo.
- Debido a todo lo anterior, no recomendamos el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 severo y cáncer, a menos que sea parte de algún ensayo clínico controlado y/o se obtenga evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab.
- Se recomienda enviar a la oficina de seguros este informe para su evaluación.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Valladares-Garrido MJ, Zeña-Ñañez S, Peralta CI, Puicón-Suárez JB, Díaz-Vélez C, Failoc-Rojas VE. COVID-19 Vaccine Effectiveness at a Referral Hospital in Northern Peru: A Retrospective Cohort Study. Vaccines (Basel). 2022 May 20;10(5):812. doi: 10.3390/vaccines10050812. PMID: 35632567; PMCID: PMC9143947.