Lima, enero de 2022

SERIE NOTA TECNICA COVID-19 N° 006-2022

Eficacia y seguridad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) contra la COVID-19

Nota Técnica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 006-2022: Eficacia y seguridad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) contra la infección por SARS-CoV-2

POBLACIÓN: Población con COVID-19
TECNOLOGÍA: combinación de antivirales nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™)
FECHA: 28 de enero de 2022

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud la jefatura del Instituto Nacional de Salud (INS).
- En un comunicado de prensa (publicado el 5 de noviembre de 2021), Pfizer indicó que, a través de un análisis provisional de su ECA fase 2/3, su nuevo antiviral candidato a tratamiento contra la COVID-19 (Paxlovid™) reduce el riesgo de hospitalización o muerte en un 89%, en comparación de las personas que recibieron placebo, en adultos no hospitalizados con COVID-19 (1). El comunicado menciona también que Pfizer planea enviar los datos a la FDA para su uso de emergencia, tan pronto como sea posible.
- El 16 de diciembre de 2021, la EMA emite recomendaciones sobre el uso de Paxlovid™ para el tratamiento de la COVID-19 (2) y el 19 de noviembre la EMA solicitó una opinión científica sobre los datos preclínicos, clínicos y de calidad disponibles sobre el potencial uso de Paxlovid™ para el manejo de pacientes con COVID-19 (el reporte se publicó el 10 de enero) (3).
- El 22 de diciembre de 2021, la FDA comunicó que autorizó el uso de emergencia de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) contra los casos leves y moderados de COVID-19 en adultos y población pediátrica de 12 a más años (que pesen de 40 Kg a más) (4).
- El 28 de enero del 2022, la EMA otorgó autorización comercial condicional a Paxlovid™ (5).
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) contra la COVID-19.

ANÁLISIS

MÉTODOS

1. Pregunta PICO

¿En población con COVID-19, cuál es la eficacia y seguridad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™)?

Población	- Población con COVID-19
Exposición	- Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™)
Comparación	- Placebo o no tratamiento
Desenlaces	Eficacia: - Hospitalización asociada a COVID-19 - COVID-19 severo o crítico - Mortalidad Seguridad: - Eventos adversos locales (en el lugar de la inyección) - Eventos adversos sistémicos - Eventos adversos serios

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces. En ausencia de resultados de eficacia para alguno de los desenlaces, se considerará los resultados de efectividad a partir de estudios de cohorte o test negativo.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales), artículos de opinión y manuscritos no revisados por pares.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Los ensayos clínicos fueron identificados desde las siguientes fuentes (búsqueda realizada en 26 de enero de 2022):

- Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos (https://www.epistemonikos.org/en/).
- Bases de datos electrónicas: MEDLINE/Pubmed, Embase y Cochrane Library.
- Registro de Ensayos Clínicos de Estados Unidos (https://clinicaltrials.gov/ct2/home) y la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (https://trialsearch.who.int/).
- Páginas institucionales de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos (https://www.fda.gov/) y la European Medicines Agency (EMA) (https://www.ema.europa.eu/en).

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor y no se efectuó una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios identificados.

4. Resultados

Eficacia/Efectividad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™)

En la búsqueda bibliográfica no se encontraron ECA o estudios observacionales publicados o en proceso de publicación (*in press*) o sin revisión por partes (*preprint*) que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) contra la COVID-19. En cambio, se encontraron 3 ECA en proceso, sin resultados preliminares publicados en Clinical Trials (Tabla 1).

Se encontró 1 evaluación realizada por la EMA de los datos del ECA de Paxlovid™ (NCT04960202) (3). El ensayo clínico es de tipo aleatorizado, en fase 2/3, doble ciego, controlado con placebo en adultos con COVID-19 sintomáticos y no hospitalizados que se encuentran en riesgo incrementado de progresar a enfermedad severa. El objetivo del ECA fue determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación de nirmatrelvir (PF-07321332) y ritonavir (Paxlovid™) comparado con placebo en pareamiento 1:1. Las características del ECA se resumen en la Tabla 2.

Con un análisis provisional de datos, con 45% de los participantes que completaron el seguimiento al día 28, se reportó una reducción absoluta del 6.317% (CI95%: -9.041%, -3.593%; $p<0.0001$).

La EMA mencionó que no está completamente claro en qué medida los subgrupos de pacientes con COVID-19 leve y moderado están representados y adecuadamente balanceados en ambos grupos. Asimismo, hay una pobre representación de los pacientes con factores de riesgo (enfermedad pulmonar crónica, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inmunosupresivas, etc.). Además, la EMA indicó que la falta de información de la actividad de nirmatrelvir (FP-07321332) contra la variante Omicron *in vitro* puede ser una advertencia crítica (3).

Tabla 2. Características del ECA NCT04960202, según el análisis provisional de los datos disponibles evaluados por la EMA.

Autor	Pfizer Inc.
Año	2021
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, con grupos paralelos
Tamaño de muestra	1870
Características de la población	Edad (media[DS]): Paxlovid: 43.86(14.93); Placebo: 45.47(15.69) Sexo masculino: Paxlovid: 344/678(50.7%); Placebo: 369/683(54.0%)
Intervención	• 2 tabletas de PF-07321332 150 mg o placebo para PF-07321332. • 1 cápsula de ritonavir 100 mg o placebo para ritonavir. El tratamiento fue administrado por 5 días vía oral.
Desenlaces	Proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28.
Eficacia (análisis provisional con 45% de participantes que completaron seguimiento al día 28)	1361 participantes (Paxlovid: 678; Placebo: 683) En el análisis del grupo de intención modificada de tratamiento (mITT) (Paxlovid: 389; Placebo: 385), se encontró diferencia significativa en las proporciones de hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 o muerte por cualquier causa (Paxlovid: 3/389 [0.8%]; Placebo: 27/385 [7.0%]; Diferencia de proporciones respecto de placebo [CI95%]: -6.317 [-9.041; -3.593]; $p<0.0001$).

Seguridad

De acuerdo con el análisis de la EMA, los eventos adversos emergentes durante el tratamiento que estuvieron relacionados con el tratamiento fueron mayormente reportados en el grupo de Paxlovid™ (7.3%) en comparación con placebo (4.3%). Solamente 1 (0.1%) evento adverso emergente durante el tratamiento relacionado con el tratamiento fue considerado serio. Ninguno de los eventos adversos llevó a la descontinuación del estudio. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) fueron disgeusia (4.8%), diarrea (3.9%), nausea (1.9%), dolor de cabeza (1.5%) y vómito (1.3%). Los eventos adversos serios fueron más reportados en el grupo placebo (6.8%) en comparación del grupo intervención (1.9%). No hubo muertes en el grupo intervención, mientras que hubo 10 muertes en el grupo placebo, todos relacionados con COVID-19 (3).

De acuerdo con la ficha técnica de Paxlovid™ publicada por la FDA para proveedores de servicios de salud, las reacciones adversas más frecuentes fueron disgeusia (Paxlovid: 6%, Placebo: <1%), diarrea (Paxlovid: 3%, Placebo: 2%), hipertensión (Paxlovid: 1%, Placebo: <1%) y mialgias (Paxlovid: 1%, Placebo: <1%) (6).

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos en proceso (sin resultados preliminares reportados)

Autor	ID	Fase	Diseño	Objetivo	Población	Tamaño de muestra	Intervención	Desenlace principal
Pfizer, Inc. (7)	NCT05047601 C4671006	2/3	ECA Doble ciego, Comparado con placebo Grupos paralelos	Evaluar la eficacia y seguridad de PF-07321332/ritonavir como profilaxis postexposición para adultos que son contactos intradomiciliarios de pacientes con COVID-19	Hombres y mujeres de 18 años a más. No antecedentes de COVID-19.	2634	• PF-07321332/ritonavir • Placebo	Proporción de personas con infección confirmada por SARS-CoV-2 que al inicio del estudio no presentaron infección.
Pfizer, Inc. (8)	NCT05011513 C4671002	2/3	ECA Doble ciego, Comparado con placebo Grupos paralelos	Evaluar si existe o no diferencia en el tiempo de alivio de todos síntomas de COVID-19 hasta el día 28 entre los pacientes que recibieron PF-07321332/ritonavir y los que recibieron placebo	Hombres y mujeres de 18 años a más. Inicio de cuadro de COVID-19.	1140	• PF-07321332/ritonavir • Placebo	Tiempo hasta alivio de todos los síntomas evaluados de COVID-19
Pfizer, Inc. (9)	NCT04960202 C4671005	3	ECA Doble ciego, Comparado con placebo Grupos paralelos	Determinar si PF-07321332/ritonavir es seguro y efectivo para el tratamiento de adultos con COVID-19 y que no necesitan estar hospitalizados, pero que están en riesgo de desarrollar enfermedad severa.	Hombres y mujeres de 18 años a más. Inicio de cuadro de COVID-19.	2246	• PF-07321332/ritonavir • Placebo	Proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o con muerte por cualquier causa a los 28 días de inicio de estudio

CONCLUSIONES

- El objetivo de la nota técnica fue sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) contra la COVID-19.

- No se encontraron ECA o estudios observacionales publicados o en proceso de publicación (*in press*) o sin revisión por partes (*preprint*) que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) contra la COVID-19. Se encontraron 3 ECA en proceso, sin resultados preliminares publicados en Clinical Trials.

- Se encontró una evaluación de la EMA a un ECA de Pfizer (NCT04960202) que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) contra la COVID-19.

- Con un análisis provisional de datos, con 45% de los participantes que completaron el seguimiento al día 28, se reportó una reducción absoluta de la proporción de hospitalizaciones relacionadas a COVID-19 o muertes por cualquier causa en 6.317% (CI95%: -9.041%, -3.593%; $p<0.0001$) respecto de placebo.

- Según la ficha técnica de la FDA de Paxlovid™ y la información de la EMA, las reacciones adversas más frecuentes son disgeusia, diarrea, hipertensión y mialgias. No se reportaron muertes en el grupo Paxlovid™.

- Los datos sobre la eficacia de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid™) deben tomarse con precaución. La EMA señaló que no está completamente claro la representatividad de los grupos según grado de severidad y presencia de factores de riesgo. Además, existe falta de información sobre la actividad del Paxlovid contra la variante Omicron *in vitro*.

REFERENCIAS

1. Pfizer Inc. Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study [Internet]. Pfizer. 2021 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate
2. EMA. EMA issues advice on use of Paxlovid (PF-07321332 and ritonavir) for the treatment of COVID-19: rolling review starts in parallel [Internet]. EMA2. 2021 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-paxlovid-pf-07321332-ritonavir-treatment-covid-19-rolling-review-starts
3. EMA. Paxlovid (PF-07321332 and ritonavir) - COVID-19 - Article-5(3) procedure: Assessment report [Internet]. Amsterdam, Netherlands; 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/paxlovid-pf-07321332-ritonavir-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf
4. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 [Internet]. FDA. 2021 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19
5. EMA. COVID-19: EMA recommends conditional marketing authorisation for Paxlovid [Internet]. EMA2. 2022 [cited 2022 Jan 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-paxlovid
6. FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid [Internet]. FDA. 2021 [cited 2021 Jan 26]. Available from: https://www.fda.gov/media/155050/download
7. Pfizer Inc. A Post-Exposure Prophylaxis Study of PF-07321332/Ritonavir in Adult Household Contacts of an Individual With Symptomatic COVID-19 [Internet]. clinicaltrials.gov. 2021 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05047601?intr=PF-07321332&phase=2&draw=2&rank=2
8. Pfizer Inc. Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR) [Internet]. clinicaltrials.gov. 2021 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513
9. Pfizer Inc. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19 [Internet]. clinicaltrials.gov. 2021 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202?term=PF-07321332&draw=3&rank=6

Autor
Daniel Enrique Rojas Bolivar[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.