

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-204/V1/21112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) en el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Resultados.....	4
Seguridad.....	6
Valoración del beneficio clínico.....	6
Discusión	6
Conclusión.....	10
Grupo de expertos.....	11
Anexo.....	12
Referencias.....	17

Introducción

Desde que en diciembre 2019 se notificaran en Wuhan (China) los primeros casos de un brote de neumonía atípica, causado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, la rápida expansión a nivel global de esta nueva enfermedad condujo a la declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 (1).

A nivel global, hasta mediados de agosto de 2023, la OMS ha notificado más de 769 millones de casos confirmados de COVID-19 (o enfermedad por coronavirus), incluyendo más de 6,9 millones de muertes (2). En España, a fecha de 16 de junio de 2023, se han confirmado un total de 13.905.048 casos de infección, 3.197.251 de ellos notificados en ≥ 60 años, y un total de 121.622 fallecidos (3).

La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas o leves, produciendo un cuadro clínico con síntomas inespecíficos (fiebre, tos, dolor de garganta, astenia, cefalea, vómitos y diarrea). No obstante, según la experiencia obtenida en estos años, se pueden identificar una serie de factores de riesgo de progresión a enfermedad grave. Entre



ellos, los más frecuentes son la edad avanzada, comorbilidades preexistentes (diabetes, sobrepeso, enfermedades cardíacas, neurológicas, pulmonares, inmunológicas, cáncer, embarazo y tabaquismo) y sexo masculino. La progresión a enfermedad grave viene definida por desarrollo de disnea, neumonía y/o síndrome de distrés respiratorio agudo, que puede requerir ingreso hospitalario, ventilación mecánica, necesidad de cuidados intensivos y muerte (4,5).

La tasa de hospitalización y muerte por COVID-19 se ha visto reducida de manera drástica en los últimos meses a causa de las altas tasas de vacunación, la inmunidad natural adquirida en la población y la irrupción de las nuevas variantes menos virulentas (6,7).

Desde el inicio de la pandemia se ha realizado un gran esfuerzo para desarrollar vacunas y fármacos para prevenir y tratar la COVID-19. El acceso a estas nuevas alternativas terapéuticas se ha facilitado mediante procesos de evaluación acelerada en los que la evaluación del beneficio/riesgo se realiza a medida que los datos están disponibles, al tiempo que se asegura que las decisiones regulatorias y científicas se basan en evidencia de eficacia, seguridad y calidad. Este tipo de evaluación ha permitido acortar los tiempos de autorización de nuevas alternativas o nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados (8).

Para el tratamiento de la enfermedad leve (sin requerimiento de oxigenoterapia) y con el objetivo de evitar la progresión a enfermedad grave en pacientes con factores de riesgo, se dispone en la actualidad de antivirales y anticuerpos monoclonales (Tabla 1 del Anexo). Los antivirales autorizados para el tratamiento de la enfermedad leve son remdesivir (Veklury®) y nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) (9,10). Por otra parte, molnupiravir (Lagevrio®) recibió una primera evaluación negativa por la EMA el 23 de febrero de 2023, por lo que actualmente no se encuentra disponible para su uso en España (11). Los anticuerpos monoclonales autorizados para el tratamiento de la enfermedad leve son casirimab-imdevimab (Ronapreve), regdanvimab (Regkirona®), sotrovimab (Xevudy®) y tixagevimab-cilgavimab (Evusheld®) (12,13,14,15).

Desde el inicio de la pandemia se han ido describiendo de manera continua nuevas variantes de SARS-CoV-2, designadas por la OMS con letras del alfabeto griego, que están condicionando las medidas de prevención y tratamiento. Desde el punto de vista de la vigilancia se consideran variantes de interés para la salud pública (VOC, por sus siglas en inglés, *Variant of Concern*) aquellas para las que existen evidencias que indican un posible incremento en la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad y/o el escape a la respuesta inmunitaria tras la infección natural o la vacunación con variantes previas, teniendo un impacto en la situación epidemiológica (16).

Las primeras variantes de preocupación identificadas, que en la actualidad ya están prácticamente desaparecidas de la circulación mundial, fueron la variante alfa (B.1.1.7), más contagiosa y probablemente más virulenta que las variantes anteriores y las variantes beta (B.1.351) y gamma (P.1) y delta (B.1.617.2). La variante Ómicron es la dominante en España en el momento de la redacción de este informe. Comprende 5 linajes (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 Y BA.5) y los sublinajes derivados de estos (entre los que se encuentra XBB). A fecha de 3 de julio de 2023, el linaje recombinante XBB.1.5 y derivados de éste, suponen el 47,7% de todas las muestras secuenciadas de manera aleatoria, mientras que los linajes derivados de XBB.1.9 suponen el 29,2%, los derivados de XBB.1.16, el 6,2% y el resto de los derivados de XBB, el 9,2% (17).

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Paxlovid es la combinación de nirmatrelvir y ritonavir. Se presenta en blísteres diarios que contienen los 4 comprimidos de 150 mg de nirmatrelvir y 2 comprimidos de 100 mg ritonavir que corresponden a la dosis estándar.

Nirmatrelvir/ritonavir está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave (10).

La dosis recomendada es de 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (1 comprimido de 100 mg), tomados todos juntos por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Se debe administrar lo antes posible tras el diagnóstico y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Se recomienda completar el

tratamiento de 5 días incluso si el paciente requiere hospitalización por COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento con el medicamento.

En caso de insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular [FG] ≥ 30 a < 60 ml/min), la dosis se debe reducir a nirmatrelvir /ritonavir 150 mg / 100 mg cada 12 horas durante 5 días. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min) ni en pacientes con insuficiencia hepática grave. En caso de tratamiento concomitante con un régimen que contenga ritonavir o cobicistat, se recomienda continuar el tratamiento, no siendo necesario ajustar la dosis de nirmatrelvir/ritonavir.

Farmacología

Nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), también conocida como proteasa 3C-like (3CLpro) o proteasa nsp5. La inhibición de la Mpro hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores poliproteicos, lo que impide la replicación viral. Ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir mediado por el CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir.

El inicio del tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir, un inhibidor del CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el CYP3A o el inicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por el CYP3A en pacientes que ya reciben nirmatrelvir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por el CYP3A. El inicio del tratamiento con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de nirmatrelvir/ritonavir, respectivamente. Estas interacciones pueden dar lugar a reacciones adversas clínicamente significativas que se asocian con acontecimientos graves y/o potencialmente mortales, pérdida del efecto terapéutico de nirmatrelvir/ritonavir y posible aparición de resistencia viral. Por lo tanto, se debe considerar las interacciones potenciales con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir; se deben revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir y se debe monitorizar al paciente para detectar cualquier reacción adversa relacionada con los medicamentos concomitantes.

No se puede comenzar el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con inductores del CYP3A4 debido al retraso en la compensación del efecto inductor del CYP3A recién interrumpido.

Eficacia

La evaluación de la eficacia de nirmatrelvir/ritonavir se basa en el análisis intermedio y en el análisis final del estudio de fase II/III aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo, C4671005, EPIC-HR (18,19).

Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado (por RT-PCR, prueba de antígenos, u otras técnicas moleculares) en una muestra obtenida en los 5 días previos a la aleatorización y síntomas compatibles con COVID-19 de inicio en los 5 días previos y presentes el mismo día de la aleatorización. Debían tener ≥ 18 años con al menos 1 de los siguientes factores de riesgo de evolucionar a enfermedad grave: edad ≥ 60 años, índice de masa corporal (IMC) > 25 , fumador, enfermedad inmunosupresora o uso prolongado de fármacos inmunodepresores (incluye dosis elevadas de corticoides), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluye asma con tratamiento activo), hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular (antecedentes de infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio, *bypass* aórtico, angina en tratamiento con nitrato de glicerina), diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica leve, drepanocitosis, trastornos complejos del desarrollo neuromotor (parálisis cerebral, síndrome de Down) o metabólico, cáncer activo (incluyendo aquellos en tratamiento con fármacos no prohibidos durante el tratamiento) y la dependencia de dispositivos médicos (por ejemplo, CPAP no relacionada con la COVID-19).

Los principales criterios de exclusión fueron: saturación de oxígeno <92% basal en las 24 horas previas a la aleatorización, antecedentes de ingreso hospitalario para el tratamiento de la COVID-19 o infección previa confirmada, ingreso previsto en las 48 horas siguientes, insuficiencia hepática o enfermedad hepática activa (Child-Pugh clase B o C), insuficiencia renal moderada, grave o en diálisis, infección por VIH no controlada y mujer embarazada o en periodo de lactancia. Estaba prohibido el tratamiento concomitante con plasma de convaleciente de COVID-19, la vacunación anti-SARS-CoV-2 antes del día 34 del estudio, y el tratamiento con fármacos inductores fuertes del CYP3A4 o que dependieran altamente del mismo para su aclaramiento.

Los sujetos fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir Paxlovid (2 comprimidos de 150 mg de nirmatrelvir y un comprimido de 100 mg de ritonavir) o placebo cada 12 horas por vía oral durante 5 días. El estudio fue doble ciego. Hubo un equipo no ciego durante la realización del estudio como soporte para los análisis del comité de supervisión de datos independiente, que se mantuvo separado de los miembros que participaban directamente en el estudio. La variable principal del estudio fue la proporción de participantes con hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28. La aleatorización se estratificó por región y según si los pacientes habían recibido o iban a recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2.

El análisis principal se realizó en la población por intención de tratar modificada (mITT): todos los sujetos con inicio del tratamiento en los 3 primeros días desde el inicio de los síntomas que no recibieran un anticuerpo monoclonal terapéutico para COVID-19. Se analizaron también los resultados en los sujetos con inicio de tratamiento y de síntomas en los 5 días anteriores y que no hubieran recibido ni se esperaba que recibieran un anticuerpo monoclonal (población mITT1) y en todos los pacientes tratados con inicio de síntomas en los 5 días anteriores y que hubiesen recibido al menos una dosis de tratamiento (mITT2).

Las variables secundarias incluyeron el porcentaje de sujetos con hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa en todos los pacientes (esto es, incluyendo a aquellos que iniciaron tratamiento en los 5 primeros días de síntomas), el tiempo hasta el alivio o la resolución sostenida de los síntomas, la muerte por todas las causas hasta la semana 24, número de visitas médicas relacionadas con la COVID-19 hasta el día 28, el número de días de hospitalización y de estancia en UCI relacionada con la COVID-19 y la carga viral medida por RT-PCR y la descripción de la seguridad y tolerabilidad.

Los análisis de subgrupos planeados incluyeron la edad (<65; ≥ 65 años), sexo, raza, IMC (<25, 25-29, ≥30 kg/m²), serología basal, carga viral basal (<10⁴; ≥10⁴ y <10⁷; ≥10⁷ copias/ml), presencia de comorbilidades y su número (0-1, 2-3, ≥4).

El estudio se diseñó para obtener una potencia del 90% con un nivel de significación a dos colas del 5% para demostrar una diferencia de 3,5% en la proporción de sujetos con hospitalización o muerte que no recibieron tratamiento con anticuerpo monoclonal y fueron tratados en los 3 primeros días desde el inicio de síntomas, asumiendo unas pérdidas del 5%. Se planearon dos análisis intermedios realizados por un comité de supervisión de datos independiente. El primero, de eficacia y futilidad, estaba programado cuando el 45% de los participantes hubieran completado el seguimiento hasta el día 28 en la población mITT. Puesto que el análisis intermedio cumplió los criterios de eficacia y condujo a la recomendación de detener el reclutamiento, se realizaron enmiendas adicionales para eliminar el segundo análisis intermedio y reajustar el tamaño muestral final a 3000 sujetos y detenimiento del reclutamiento cuando se asegurara que se disponía de 1717 sujetos para el análisis principal.

Resultados

Se aleatorizaron 2246 sujetos, de los que 1120 recibieron nirmatrelvir /ritonavir y 1126 placebo. Las características basales de los pacientes se describen en la Tabla 2. Los factores de riesgo más frecuentes fueron IMC >25 (80,5%), IMC>30 (36,8%), ser fumador (39%), la hipertensión arterial (32,9%) y la diabetes *mellitus* (12,2%); menos del 1% de la población del estudio tenía inmunodeficiencia y menos del 1% tenía insuficiencia renal crónica. El 38,9% y el 35,7% de

los pacientes tenían 1 y 2 factores de riesgo, respectivamente, y el 61,1% del total tenían 2 o más factores de riesgo. Los pacientes mayores de 65 años representaron el 12,8% y los mayores de 75 años el 3% de la muestra. Por regiones, el 41,3% de los sujetos fueron reclutados en Estados Unidos, 29,8% en Europa, 8,6% en India y 20,3% en el resto del mundo.

Se analizó la prevalencia de las VOC basal y en los casos de fallo de tratamiento. La principal variante en ambos brazos de tratamiento fue delta (98,53%). Todos los pacientes que estaban recibiendo nirmatrelvir/ritonavir se infectaron con subvariantes de delta.

Aunque basalmente se clasificó al 6,2% de los sujetos como candidatos a recibir tratamiento con un monoclonal anti-SARS-CoV-2, tan solo 12 (1,1%) pacientes en el grupo de nirmatrelvir/ritonavir y 26 (2,3%) del grupo placebo lo recibieron. Recibieron corticoides concomitantes 69 (6,2%) del grupo de nirmatrelvir/ritonavir y 117 (10,5%) del grupo de placebo. Otros tratamientos concomitantes fueron favipiravir 27 (2,4%) y 34 (3,0%) y remdesivir 2 (0,2%) y 17 (1,5%) en los grupos de nirmatrelvir/ritonavir y placebo, respectivamente.

Los pacientes se consideraron seropositivos si presentaban anticuerpos al antígeno de la espícula (S) o al de la nucleocápside (N). La serología no discriminaba entre IgG o IgM.

Los resultados del análisis principal y el análisis de soporte se describen en la Tabla 3. El análisis principal incluye los resultados del análisis intermedio que condujo a la finalización del estudio, por lo que se considera el análisis principal de eficacia. Incluye a aquellos pacientes tratados dentro de los primeros días del inicio de los síntomas. En este análisis, se produjo el evento en 0,72% de los pacientes el grupo de nirmatrelvir/ritonavir y en 6,45 del grupo placebo, lo que supone una diferencia absoluta de riesgo de -5,81 (-7,78, -3,84). En su evaluación, el CHMP ha concedido especial relevancia a los resultados del análisis de soporte realizado en la mITT final, que incluye a todos los pacientes reclutados y tratados dentro de los 5 primeros días del inicio de los síntomas. Se produjo el evento en el 0,78% de los pacientes en tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir y en 6,31% de los tratados con placebo, con una diferencia absoluta de riesgo de -5,62 (-7,20, -4,03).

El tiempo hasta la resolución sostenida de los síntomas en la mITT fue de 16 días (IC 95% 15-17) en el grupo de nirmatrelvir/ritonavir y de 18 (17-20) en el grupo placebo; *hazard ratio* (HR) 1,201 (IC 95% 1,049; 1,375). El número de visitas médicas relacionadas con la COVID-19 fue menor en el grupo de nirmatrelvir/ritonavir (22 visitas) que en el de placebo (81 visitas).

Se calculó la reducción de la carga viral entre el día basal y el día 5, ajustada por carga viral basal, estatus serológico y región geográfica. En la población mITT (inicio de tratamiento \leq 3 días), la diferencia respecto a placebo fue de -0,868 log₁₀ copias/ml (IC 95% -1,074; -0,661) y en la población ITT (inicio de tratamiento \leq 5 días) de -0,695 log₁₀ copias/ml (IC 95% -0,861; -0,530).

Los análisis de subgrupos preespecificados (sexo, raza, IMC, carga viral basal, comorbilidades), mostraron en general resultados consistentes, excepto por posibles diferencias entre los pacientes mayores de 65 años (p de interacción 0,002) y aquellos que presentan serología negativa (p de interacción <0,001), en los que el beneficio podría ser mayor (20).

En el análisis de subgrupos preespecificado para estudiar la influencia del estatus serológico en la variable principal del estudio, se observó beneficio en ambos grupos de tratamiento, pero de magnitud diferente. El número de pacientes en la mITT que tuvieron un evento de hospitalización o muerte entre los pacientes con serología negativa fue de 7 (1,437%) en el grupo de nirmatrelvir /ritonavir y de 58 (11,485) en el de placebo; diferencia de riesgo absoluto -10,247 (IC 95% -13,279; 7,214). En el subgrupo con serología positiva el número de casos fue de 1 (0,185%) en el grupo de nirmatrelvir /ritonavir y de 8 (1,515%) en el de placebo; diferencia de riesgo absoluto -1,337 (2,445; -0,229).

La actividad *in vitro* se ha demostrado frente a las variantes alfa, beta, gamma, delta, lambda, mu y ómicron. Se han realizado estudios *in vitro* que muestran la posibilidad de la selección de mutantes resistentes. En el estudio pivotal, la prevalencia de mutaciones aparecidas durante el tratamiento fueron más frecuentes en el grupo placebo que en el tratado con nirmatrelvir/ritonavir.

Seguridad

El tiempo de seguimiento total del estudio pivotal fue de 24 semanas y no se había completado en el momento de la evaluación de la autorización de comercialización. Según los datos disponibles para el análisis final de soporte, de los 2246 pacientes reclutados, el 93,6% habían completado el seguimiento de seguridad (día 34).

Los resultados de seguridad muestran un alto grado de adherencia al tratamiento en ambos grupos (94,1% nirmatrelvir/ritonavir y 93,1% en placebo).

La frecuencia de eventos adversos (EA) aparecidos durante el tratamiento fue comparable entre los grupos (22,6% nirmatrelvir /ritonavir y 23,9% placebo) y la mayoría fueron de grado leve. Los EA de grado 3 o más fueron menos frecuentes en nirmatrelvir/ritonavir (4,1%) que en placebo (8,3%). También hubo menos abandonos de tratamiento debido a EA en el grupo de nirmatrelvir/ritonavir (2,1%) que en placebo (4,2%).

Los EA más frecuentemente registrados (en los grupos de nirmatrelvir/ritonavir y placebo, respectivamente) fueron: trastornos gastrointestinales (6,0% vs 4,8%), infecciones (2,1% vs 6,8%), alteraciones en pruebas de laboratorio (8,0% vs 9,3%), trastornos del sistema nervioso central (7,2% vs 2,3%) y trastornos respiratorios (2,1% vs 3,0%).

Los EA aparecidos durante el tratamiento que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de nirmatrelvir/ritonavir que en el de placebo fueron: disgeusia (5,6% vs 0,3%), diarrea (3,1% vs 1,6%), vómitos (1,1% vs 0,8%), cefalea (1,4% vs 1,3%), pirexia (0,7% vs 0,6%), mialgia (0,6% vs 0,2%), hipertensión (0,6% vs 0,2%), escalofríos (0,5% vs %), dispepsia (0,5% vs 0,4%). La mayoría fueron de grado leve.

Los EA relacionados con el tratamiento por el investigador fueron más frecuentes en el grupo de nirmatrelvir /ritonavir comparado con el de placebo (7,8% vs 3,8%). De estos, tan solo un evento fue considerado grave y 5 fueron de grado 3 o más. Los más frecuentes fueron la disgeusia y la diarrea.

Valoración del beneficio clínico

El beneficio observado en el estudio pivotal es estadísticamente significativo y clínicamente relevante. Este efecto se demostró en toda la población de estudio, y mostró un posible mayor beneficio en pacientes de ≥ 65 años, lo que es de interés sanitario ya que estos han representado la mayor parte de las hospitalizaciones durante la pandemia. Estos datos deben interpretarse con cautela, por la escasa representación de esta población.

Sin embargo, es posible que la magnitud del beneficio sea menor en la población actual. Por un lado, el estudio se realizó antes de que estuviera en circulación la variante ómicron, que se caracteriza por producir progresión a enfermedad grave con menor frecuencia. Por otro lado, los datos del ensayo sugieren que el efecto beneficioso del tratamiento sería menor en sujetos seropositivos, por lo que surge la duda de si se pueden extrapolar los resultados a los pacientes vacunados. Otras limitaciones del estudio son la escasa representación de pacientes inmunodeprimidos, con insuficiencia renal crónica o de edad avanzada (mayores de 75 años).

Discusión

La eficacia de nirmatrelvir/ritonavir en el tratamiento de la COVID-19 en pacientes con enfermedad leve pero que presentan factores de riesgo elevado para el desarrollo de enfermedad grave, se sustenta en un único estudio pivotal, el estudio 1005 (estudio C4671005, EPIC-HR). El diseño del estudio se considera adecuado y en línea con los estudios

que se estaban desarrollando en ese momento. La principal modificación al protocolo incluyó el cambio del análisis principal a la población de sujetos que iniciasen tratamiento en los primeros 3 días desde el inicio de los síntomas, y una limitación en el número de sujetos a reclutar que iniciasen el tratamiento entre los días 4 y 5. Esta modificación se hizo antes del primer análisis intermedio programado.

De esta manera, el análisis principal del estudio incluye a los pacientes que inician tratamiento en ≤ 3 días desde el inicio de los síntomas, y los resultados del análisis intermedio planificado, que se realizó después de la autorización de esta modificación, mostró un efecto beneficioso, de manera que se recomendó detener el reclutamiento del estudio. Los pacientes que inician tratamiento en ≤ 5 días están incluidos en los análisis de soporte (población mITTI), y se consideran de interés ya que reflejan a la población diana del tratamiento, tal y como ha sido definida en la indicación terapéutica.

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio se consideran en general adecuados. El diagnóstico de COVID-19 requería la presencia de una serie de síntomas predefinidos y la detección de SARS-CoV-2 por RT-PCR, prueba de antígenos u otra técnica molecular. Aunque no fuera necesaria la confirmación por RT-PCR para el diagnóstico, se tomaron regularmente muestras para la medición de carga viral por RT-PCR en la mayoría de los pacientes. Esto facilitó el reclutamiento de los pacientes en línea con las prácticas diagnósticas habituales en ese momento, mientras que la confirmación posterior y recogida regular de muestras permitió obtener resultados informativos, por lo que se considera una metodología apropiada.

Los factores de riesgo de progresión a COVID-19 grave estaban predefinidos y, aunque en general está en línea con lo considerado por organismos como el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (4,5), la definición de algunos de estos factores de riesgo no sigue criterios comúnmente aceptados en nuestro entorno, como considerar a pacientes de edad avanzada por encima de los 60 años (en lugar de 65). Esto podría haber conducido a que la población del estudio pivotal representara una población de riesgo algo menor que la población diana. De hecho, los pacientes mayores de 65 años representan menos del 13% y los mayores de 75 años el 3% de la población total del estudio. Por otro lado, los pacientes inmunodeprimidos o con insuficiencia renal crónica, aunque incluidos según los criterios de inclusión, apenas tienen representación en el estudio (menos del 1% de la población del estudio). En este contexto, hay en marcha ensayos clínicos adicionales que estudian estos grupos de pacientes (21,22).

Aunque se contempló la posibilidad de que los pacientes pudieran recibir tratamiento concomitante con anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2, apenas el 1,1% de pacientes del grupo de nirmatrelvir/ritonavir y el 3% del de placebo los recibieron realmente, por lo que la influencia de recibir ambos tratamientos simultáneamente en los resultados del estudio no ha podido ser confirmada.

En general, las características demográficas y las características basales de la enfermedad estaban equilibradas entre los brazos del estudio y son consistentes en las dos poblaciones principales de análisis (mITT e mITTI). La mayoría de los pacientes (66,3%) habían iniciado tratamiento en los 3 primeros días de síntomas.

Los pacientes con antecedentes de COVID-19 confirmada y los vacunados estaban excluidos del estudio. Sin embargo, aproximadamente la mitad de ellos tenían una serología positiva a SARS-CoV-2. Como la técnica empleada no discriminaba entre IgM e IgG y se consideró como serología positiva la presencia de anticuerpos ya fuera frente al antígeno S o al N, no es posible diferenciar si se trataba de la respuesta serológica a una infección previa, la vacunación, o la infección aguda. La variable principal del estudio analizaba la diferencia en la proporción de hospitalización por COVID-19 o muerte por todas las causas. Esta variable es adecuada para reflejar un beneficio clínico en la población de estudio. Se observó una diferencia a favor de nirmatrelvir/ritonavir tanto en el análisis principal (que incluye a los pacientes del análisis intermedio, con inicio de síntomas ≤ 3 días) como en el análisis final de soporte (inicio de síntomas ≤ 5 días). La diferencia es estadísticamente significativa y de relevancia clínica. No hubo fallecimientos en el grupo de nirmatrelvir/ritonavir, mientras que en el grupo placebo hubo 12 fallecimientos (1,15%;

análisis final). Las variables secundarias muestran resultados en línea con el resultado de la variable principal, con una reducción numérica en el número de días hasta la resolución de los síntomas y en el número de visitas médicas.

La edad avanzada es un factor que se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad grave. En consonancia con esta observación el análisis de subgrupos se observa mayor beneficio del tratamiento en pacientes de 65 años o más.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían una serología positiva al inicio del estudio. El impacto del estatus serológico en la eficacia se ha investigado mediante un análisis de subgrupos predefinido, en el que se observa cómo la disminución absoluta del riesgo, que es de 5,619% (IC 95% -7,207; -4,031) en la ITT, varía desde un -10,247 (IC 95% -13,279; -7,214) en los pacientes con serología basal negativa a un -1,337 (-2,445; -0,229) en aquellos con serología basal positiva. Así que, aunque en ambos grupos es posible discernir una diferencia favorable al tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir, la magnitud de beneficio es claramente dependiente del estatus serológico basal y más evidente en pacientes que aún no han desarrollado respuesta serológica. Esto es de especial importancia en un contexto como el actual, en el que gran parte de la población está vacunada o ha estado expuesta al virus, por lo que el beneficio del tratamiento podría ser menor que el observado durante el ensayo clínico.

En cuanto a los datos virológicos, el análisis por subgrupos muestra que nirmatrelvir/ritonavir consigue un mayor descenso de carga viral respecto a placebo al final del tratamiento (día 5). La variante de SARS-CoV-2 que estaba en circulación en Europa en el momento de realización del estudio era la variante delta. Las infecciones que se dieron durante el estudio están causadas por esta variante. Se ha demostrado la eficacia *in vitro* de nirmatrelvir/ritonavir frente a diferentes variantes, incluyendo la variante ómicron (22). Sin embargo, no existen datos de eficacia clínica de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes infectados con la variante ómicron, con antecedentes de COVID-19 o vacunados, por lo que es incierto en qué grado es posible trasladar el beneficio clínico a una población infectada con una variante distinta de delta o con exposición previa a SARS-CoV-2.

La frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento, pero los considerados relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en el grupo tratado con nirmatrelvir/ritonavir. El perfil de seguridad va en línea con los efectos adversos conocidos de ritonavir, siendo frecuentes los trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas/vómitos, disgeusia) y la cefalea. El principal inconveniente para la administración de nirmatrelvir/ritonavir es la contraindicación de administrarlo con fármacos inductores o dependientes del CYP3A4 para su metabolismo, debido a la necesidad de utilizar ritonavir. La dificultad que puede representar prescribir este medicamento de forma segura en pacientes polimedicados puede limitar su uso en la práctica clínica, y en muchos de los pacientes de alto riesgo el manejo de estas interacciones farmacológicas puede ser compleja y requerir un enfoque multidisciplinar para su manejo, especialmente si se suspenden medicamentos concomitantes, se reduce su dosis o si es necesario vigilar los efectos secundarios.

La contraindicación de uso en los pacientes con enfermedad renal grave está basada en el conocimiento previo de la farmacocinética de ritonavir y en un modelo farmacocinético de nirmatrelvir/ritonavir en sujetos sanos. Se espera que se generen datos más completos, incluyendo datos en pacientes infectados con SARS-CoV-2 para generar un modelo que sea más informativo (23).

No está recomendado el uso de nirmatrelvir/ritonavir en población pediátrica por las limitaciones del modelo farmacodinámico y la ausencia de datos clínicos en esta población. Se ha iniciado un estudio en pacientes pediátricos para obtener más datos sobre la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de nirmatrelvir/ritonavir en este grupo de pacientes (24).

Se ha descrito tanto la reaparición de los síntomas como la aparición de nuevo de carga viral detectable tras haber obtenido una muestra negativa. Se han observado rebotes de ARN nasal viral posteriores al tratamiento el día 10 y/o el día 14 en el estudio pivotal. La incidencia en pacientes tratados con nirmatrelvir/ritonavir fue de 6,96% y en placebo de

4,08%. Hasta el momento, los rebotes virales y las recidivas de síntomas de COVID-19 no están relacionados con una enfermedad más grave o la aparición de resistencia.

Por otra parte, existe incertidumbre acerca del efecto del tratamiento en pacientes inmunodeprimidos, en los que el periodo de replicación viral puede ser prolongado y mantenerse más allá de los 5 días recomendados de tratamiento, por lo que existe la posibilidad de que ocurran fallos de tratamiento o surjan variantes resistentes. Para valorar la eficacia y seguridad de tratamientos más prolongados en este tipo de pacientes, se está realizando un ensayo clínico (23) relacionado con el desarrollo de resistencia al tratamiento.

Las alternativas terapéuticas a nirmatrelvir/ritonavir en el tratamiento de pacientes adultos sin necesidad de oxígeno suplementario y con riesgo alto de progresar a COVID-19 grave y sus principales características se resumen en la Tabla 1.

De entre estas alternativas, se dispone de un fármaco con mecanismo de acción antiviral, remdesivir (Veklury®) y los anticuerpos monoclonales casirimab-imdevimab (Ronapreve®), regdanvimab (Regkirona®), sotrovimab (Xevudy®) y tixagevimab-cilgavimab (Evusheld®). Estos son anticuerpos monoclonales recombinantes que compiten con el dominio de la unión al receptor de la proteína de la espícula (RBD) de SARS-CoV-2, impidiendo su entrada en las células. Estos anticuerpos presentan actividad reducida *in vitro* a las subvariantes de ómicron (25).

No se dispone de comparaciones directas que permitan afirmar la superioridad de un fármaco frente a otro. Una de las ventajas de los medicamentos antivirales radica en que, debido a su mecanismo de acción y sus dianas moleculares, hasta el momento no se ha descrito el desarrollo de resistencias debido a las mutaciones en la proteína de la espícula. Estas mutaciones han supuesto la pérdida de la capacidad neutralizante de la mayoría de los anticuerpos monoclonales para las variantes más recientes.

Las poblaciones estudiadas en los estudios pivotaes son similares en cuanto al momento de evolución de la enfermedad (infección reciente sin necesidad de oxigenoterapia) y en cuanto a la presencia de comorbilidades en la mayoría de los pacientes que son consideradas factores de riesgo de progresión a enfermedad grave. La evolución de la pandemia ha supuesto que algunas características basales de la población, como la prevalencia de serología positiva, ha sido descrita de manera más detallada en los estudios más recientes y muestra un aumento progresivo de la población seropositiva al inicio de los estudios. El hecho de que la mayor parte de estos estudios no incluya a pacientes con enfermedad COVID-19 previa o vacunados dificulta en gran medida la extrapolación de los resultados a la población actual. La emergencia continua de nuevas variantes supone otra limitación en la extrapolación de los resultados clínicos, ya que para las variantes más recientes sólo disponemos de datos de actividad *in vitro*.

La variable de eficacia principal en todos los estudios incluye la proporción de pacientes con hospitalización o muerte. Existen diferencias en las definiciones, especialmente en si consideran solo los eventos causados por COVID-19 o por todas las causas. El número de eventos en los estudios es pequeño y en general se puede considerar que los eventos que valoran las variables principales son similares. Los resultados de la variable principal expresado en forma de reducción absoluta del riesgo y el número necesario a tratar se resumen en la Tabla 1. Debido a su mayor eficacia en términos de reducción absoluta del riesgo frente a otros antivirales, junto con la facilidad de administración por vía oral, nirmatrelvir/ritonavir sería la primera opción de tratamiento en aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones para su uso. Además, su actividad *in vitro* no se ha visto afectada por la circulación de nuevas variantes, al contrario de lo que se ha observado en los anticuerpos monoclonales.

Se han publicado varios estudios observacionales, con las limitaciones inherentes a estos estudios, en los que se observa reducción relativa del riesgo de hospitalización y muerte. No obstante, sugieren que el beneficio clínico puede reducirse en el contexto de altos niveles de inmunidad previa y el consiguiente menor número de eventos en comparación con el que se registró en el estudio pivotal. La información procedente de los estudios observacionales

parece indicar que las poblaciones que más se podrían beneficiar del tratamiento serían las de mayor riesgo, edad avanzada, factores de riesgo o sin inmunidad (no vacunados, inmunodeprimidos) (26,27,28,29,30,31,32).

En este contexto, cabe destacar que el estudio EPIC-SR, que evaluaba la eficacia de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes considerados de riesgo bajo y que incluía a pacientes vacunados y no vacunados, fue detenido debido a que no se alcanzó un resultado significativo en el análisis intermedio. La variable principal del estudio era tiempo hasta la resolución sostenida de todos los síntomas durante cuatro días consecutivos (33,34).

El documento de consenso de la OMS sobre el manejo de la COVID-19, en su última actualización de enero de 2023, posiciona al antiviral nirmatrelvir-ritonavir como primera opción, con una recomendación fuerte en la indicación de tratamiento de pacientes con COVID-19 que tienen un mayor riesgo de progresar a enfermedad grave (35). Este posicionamiento se basa en comparaciones indirectas ante la falta de estudios comparativos. Los buenos resultados de eficacia unido a una mayor facilidad en la administración, hacen que nirmatrelvir/ritonavir sea considerado como potencial primera opción.

La Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomienda el uso de Paxlovid como primera opción en pacientes ambulatorios de alto riesgo, en línea con el posicionamiento de la OMS (35,36).

Conclusión

La eficacia se basa en el estudio de fase II/III aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo, C4671005, EPIC-HR. El tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir alcanzó un 5,81% de reducción absoluta del riesgo de hospitalización debido a COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28 respecto al grupo placebo (RAR -5,81%; IC95% -7,78 a -3,84; NNT 17; IC95% 13-28).

Por eficacia, mantenimiento de la actividad antiviral frente a las variantes vía de administración y NNT, nirmatrelvir/ritonavir podría ser la primera opción a considerar en el tratamiento de un paciente con infección confirmada por SARS-CoV-2, inicio de síntomas reciente, sin necesidad de oxigenoterapia, y factores de riesgo alto de progresión y complicaciones. La principal dificultad para el uso de nirmatrelvir/ritonavir en estos pacientes con comorbilidades será la contraindicación debido a las interacciones farmacológicas. En el caso de que el uso de nirmatrelvir/ritonavir no sea posible, una alternativa si se dispone de medios adecuados para la administración intravenosa ambulatoria o el paciente está ingresado es remdesivir.

La fragilidad que han mostrado los anticuerpos monoclonales a las variantes de la proteína de la espícula hace que su uso en el tratamiento de la infección esté condicionado por la variable causante de la enfermedad, de manera que es recomendable su uso solo si la cepa causante de la enfermedad mantiene la actividad *in vitro* frente al anticuerpo monoclonal seleccionado según los datos más recientes que estén disponibles.

Según los datos disponibles, el beneficio clínico de todas estas alternativas terapéuticas está condicionado por la presencia de respuesta inmunitaria. En el caso de disponer de resultados serológicos, el empleo de estos tratamientos estaría recomendado principalmente en pacientes que no han desarrollado respuesta inmunitaria o que no han sido vacunados, ya que el beneficio clínico demostrado hasta el momento está limitado a esta población.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Alianza General de Pacientes (AGP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Antivirales		Anticuerpos monoclonales			
	Paxlovid	Veklury	Ronapreve	Regkirona	Xevudy	Evusheld
Principio activo	Nirmatrelvir + ritonavir	Remdesivir	Casirimab + imdevimab	Regdanvimab	Sotrovimab	Tixagevimab + cilgavimab
Presentación	Comprimidos recubiertos con película	Polvo concentrado para solución para perfusión	Solución inyectable y para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Solución inyectable
Posología	2 comprimidos de 150 mg + 1 comprimido 100 mg cada 12 horas, 5 días	Dosis de carga de 200 mg en el día 1, seguido de 100 mg al día los días 2 y 3	600 mg de casirimab y 600 mg de imdevimab, dosis única	40 mg/kg, perfusión única	500 mg, perfusión única	300 mg tixagevimab + 300 mg cilgavimab, dosis única
Tiempo desde inicio de síntomas	5 días	7 días	7 días	7 días	5 días	7 días
Método de administración	Vía oral	Vía intravenosa	Vía intravenosa Vía subcutánea	Vía intravenosa	Vía intravenosa	Vía intramuscular
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Población	Adultos	Adultos	Adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg)	Adultos	Adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg)	Adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg)
Variable principal del ensayo pivotal	Hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa a día 28	Hospitalización por COVID-19 o muerte por todas las causas a día 28	Proporción de pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte, por cualquier causa hasta día 29	Proporción de pacientes con hospitalización, requerimientos de oxígeno y mortalidad por infección por SARS-CoV-2 hasta día 28	Proporción de pacientes con hospitalización o muerte, por cualquier causa hasta día 29	Proporción de pacientes con progresión a COVID-19 grave o muerte por cualquier causa hasta el día 29



Diferencia de riesgo absoluto: RAR (IC 95%)	5,73% (IC 95% 3,6 a 7,6)	4,58% (1,28% a 7,36%)	2,43% (1,18% a 3,57%)	7,92% (4,39% a 11,25%)	4,53% (2,15% a 6,66%)	4,39 (0,97% a 7,91%)
Número necesario a tratar NNT (IC 95%)	17 (13 a 28)	22 (14 a 78)	41 (28 a 85)	13 (9 a 23)	22 (15 a 47)	22 (13 a 103)
Conveniencia	<p>Interacciones con numerosos fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A.</p> <p>Insuficiencia renal: ajustar dosis si FG 30-60 ml/min y no debe utilizarse si 30 ml/min.</p> <p>No debe utilizarse en insuficiencia hepática grave.</p>	<p>Posibilidad de reacciones infusionales.</p> <p>Contraindicado si ALT \geq 5 veces el límite superior de la normalidad, o elevación de ALT con signos o síntomas de inflamación hepática.</p>	Posibilidad de reacciones infusionales.	Posibilidad de reacciones infusionales.	Posibilidad de reacciones infusionales.	Posibilidad de reacciones post-inyección.
Otras características diferenciales	Mantiene actividad <i>in vitro</i> frente a variantes.	Mantiene actividad <i>in vitro</i> frente a variantes.	Capacidad neutralizante disminuida <i>in vitro</i> frente a sublinajes de ómicron.	Capacidad neutralizante disminuida <i>in vitro</i> frente a sublinajes de ómicron.	Capacidad neutralizante disminuida <i>in vitro</i> frente a sublinajes de ómicron.	Capacidad neutralizante disminuida <i>in vitro</i> frente a sublinajes de ómicron.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes (análisis de la población total)

(Referencia: Programa MADRE 4.0 2013)			
Característica	Nirmatrelvir/ritonavir (n = 1120)	Placebo (n=1126)	Total (n=2246)
Edad media, años (rango)	45,0 (18,0 - 86,0)	46,5 (18,0 - 88,0)	46,0 (18,0 – 88,0)
Sexo, nº (%)			
Hombres	566 (50,5)	582 (51,7)	1148 (51,1)
Mujeres	554 (49,5)	544 (48,3)	1098 (48,9)
Raza o grupo étnico, nº (%)			
Blanca	800 (71,4)	807 (71,7)	1607 (71,5)
Negra	60 (5,4)	50 (4,4)	110 (4,9)
Asiática	154 (13,8)	161 (14,3)	315 (14,0)
Indio americano o nativo de Alaska	96 (8,6)	95 (8,4)	191 (8,5)
Multirracial	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
No declarado	8 (0,7)	9 (0,8)	17 (0,8)
Otro o desconocido	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Tiempo desde inicio de síntomas			
≤ 3 días, nº (%)	754 (67,3)	735 (65,3)	1489 (66,3)
> 3 días, nº (%)	366 (32,7)	391 (34,7)	757 (33,7)
Media ± desviación típica, días	2,93 ± 1,12	2,99 ± 1,09	2,96 ± 1,10
Mediana (rango), días	3,00 (0,00 – 7,00)	3,00 (0,00 – 9,00)	3,00 (0,00 – 9,00)
Número de factores de riesgo, n (%)			
0	2 (0,2)	0	2 (<0,1)
1	449 (40,1)	425 (37,7)	874 (38,9)
2	393 (35,1)	408 (36,2)	801 (35,7)
3	183 (16,3)	192 (17,1)	375 (16,7)
4	77 (6,9)	75 (6,7)	152 (6,8)
>4	16 (1,4)	26 (2,3)	42 (1,9)

Tratamiento con anticuerpos monoclonales para COVID-19, n° (%)			
Recibido o previsto	70 (6,2)	70 (6,2)	140 (6,2)
No recibido o no previsto	1050 (93,8)	1056 (93,8)	2106 (93,8)
Serología, n° (%)			
Negativa	518 (46,2)	537 (47,7)	1055 (47,0)
Positiva	581 (51,9)	568 (50,4)	1149 (51,2)
Carga viral media (log ¹⁰ copias/ml), (rango)	5,41 (0,00 – 9,16)	5,30 (0,00 – 9,15)	5,35 (0,00 – 9,16)
Carga viral ≥10 ⁴ copias/ml, n° de pacientes (%)	677 (60,4)	676 (60,0)	1353 (60,2)

Tabla 3. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT.

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT					
Variable evaluada en el estudio			RAR (IC 95%)		
Análisis principal: Pacientes tratados ≤ 3 días desde inicio de síntomas (mITT).	Nirmatrelvir/ritonavir N = 697	Placebo N = 682	Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
Hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa; n° (%)	5 (0,72)	44 (6,45)	-5,81% (-7,78 % a -3,84%%)	<0,001	17 (13 a 28)
<ul style="list-style-type: none"> Hospitalización por COVID-19; n° (%) Muerte por cualquier causa; n° (%) 	5 (0,72) 0	44 (6,45) 9 (1,32)	-5,81% (-7,78% a -3,84%) -1,32% (-2,15 a -0,15%)	<0,001 0,002	17 (13 a 28) 76 (47 a 665)
Variable evaluada en el estudio			RAR (IC 95%)		
Análisis de soporte: Pacientes tratados ≤ 5 días desde inicio de síntomas (ITT1).	Nirmatrelvir/ritonavir N = 1039	Placebo N = 1046	Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
Hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa; n° (%)	8 (0,77)	66 (6,31)	-5,62% (-7,21% a -4,03%)	<0,001	18 (14 a 26)
<ul style="list-style-type: none"> Hospitalización por COVID-19; n° (%) Muerte por cualquier causa; n° (%) 	8 (0,77) 0	65 (6,21) 12 (1,15)	-5,44% (-6,95% a -3,77%) -1,15% (-1,76 a -0,3%)	<0,001 0,001	18 (14 a 27) 87 (57 a 333)

Calculadora evalmed variables dicotómicas (37).

Referencias

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160. Published 2020 Mar 19. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/?mapFilter=cases>. Acceso: Agosto 2023
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 671. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 16.06.2023
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk factors and risk groups. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/risk-factors-risk-groups>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
6. Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG). Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Semana 14/2023 (del 3 al 9 de abril de 2023). Nº 126. 13 de abril de 2023. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmWoSbles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2022-23/Informe%20semanal_SiVIRA_142023.pdf
7. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Sep;22(9):1293-1302. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00320-6.
8. European Medicines Agency. COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-developers-companies/covid-19-guidance-evaluation-marketing-authorisation>. Acceso: abril 2023
9. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Veklury. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf. Acceso: agosto 2022.
10. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Paxlovid. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1221625001/FT_1221625001.html. Acceso: abril 2023
11. European Medicines Agency. Lagevrio. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio>. Acceso: abril 2023.
12. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ronapreve. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211601002/FT_1211601002.html. Acceso: agosto 2022
13. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Regkirona. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211597001/FT_1211597001.html. Acceso: agosto 2022
14. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Xevudy. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211562001/FT_1211562001.pdf. Acceso: agosto 2022
15. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Evusheld. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221651001/FT_1221651001.pdf. Acceso: abril 2023
16. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-Cov-2 variants of concern as of 23 March 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
17. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España (3 de julio de 2023). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20230703.pdf. Acceso: agosto 2023.
18. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.
19. European Medicines Agency. Paxlovid Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la sefh. https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=45&Itemid=41. Acceso: abril 2022



21. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438602>. Acceso abril 2023
22. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Halfmann P, Nagai H, Saito M, Adachi E, Sullivan D, Pekosz A, Watanabe S, Maeda K, Imai M, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Ohmagari N, Takeda M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):995-998. doi: 10.1056/NEJMc2119407.
23. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05487040>. Acceso abril 2023
24. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05261139>. Acceso: abril 2023
25. Stanford University. Coronavirus antiviral & resistance database. <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/> Acceso: abril 2023
26. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, Waxman JG, Dagan N, Balicer R, Ben-Shlomo Y, Peretz A, Yaron S, Serby D, Hammerman A, Netzer D. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):790-798. doi: 10.1056/NEJMoa2204919.
27. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, Goldstein LH, Saliba W. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e342-e349. doi: 10.1093/cid/ciac443.
28. Wai AK, Chan CY, Cheung AW, Wang K, Chan SC, Lee TT, Luk LY, Yip ET, Ho JW, Tsui OW, Cheung KW, Lee S, Tong CK, Yamamoto T, Rainer TH, Wong EL. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023 Jan;30:100602. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100602.
29. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, Gainer L, Dutton L, Donahue E, Gandhi RT, Baden LR, Woolley AE. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2023 Jan;176(1):77-84. doi: 10.7326/M22-2141. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36508742; PMCID: PMC9753458.
30. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, McQuillen DP, Wachter RM, Sax PE. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 18;76(4):563-572. doi: 10.1093/cid/ciac673.
31. Yip TC, Lui GC, Lai MS, Wong VW, Tse YK, Ma BH, Hui E, Leung MKW, Chan HL, Hui DS, Wong GL. Impact of the Use of Oral Antiviral Agents on the Risk of Hospitalization in Community Coronavirus Disease 2019 Patients (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e26-e33. doi: 10.1093/cid/ciac687.
32. Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Mayer DA, Peers JL, Russell S, Wynia MK, Ginde AA. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023 Feb 10:S1473-3099(23)00011-7. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00011-7.
33. Pfizer reporta additional data on Paxlovid supporting upcoming new drug application submission to US FDA. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>. Acceso: mayo 2023
34. Registro Español de Estudios Clínicos. Estudio de eficacia y seguridad de fase II/III de PF-07321332/ritonavir en participantes adultos de bajo riesgo no hospitalizados con COVID-19. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html> Acceso: mayo 2023
35. Therapeutics and COVID-19: living guideline - World Health Organization (WHO). April 2022. Disponible en <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022>
36. SEIMC Covid 19. Disponible en: <https://covid19.seimc.org/>
37. Oficina de Evaluación de Medicamentos del Servicio Extremeño de Salud. Evalmed. https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls Acceso: abril 2022

