

<b>Título</b>	Resumen de evidencia: uso de PF-07321332 o Paxlovid en pacientes con enfermedad COVID-19
<b>Código de Identificación</b>	201221-IH
<b>Área Solicitante</b>	COVID-19. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
<b>Nombre</b>	COVID-19. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
<b>Fecha de solicitud</b>	16-12-21
<b>Fecha de respuesta</b>	20-12-21

## Preguntas

¿Qué es el Paxlovid?

El Paxlovid se toma vía oral ¿existe una versión intravenosa?

¿Por qué usar el nirmatrelvir o PF-07321332 o Paxlovid en combinación con ritonavir?

¿Cuáles son los Estudios clínicos sobre Paxlovid?

¿Cuál es la evidencia sobre la acción del Paxlovid contra el SARS-CoV-2?

¿Cuál ha sido la posición de los gobiernos alrededor del mundo frente al Paxlovid?

## Metodología

Se realizó una revisión sistemática rápida de literatura (Manual de revisiones sistemáticas rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica 2019)

## Términos de búsqueda

PF-07321332; COVID-19; SARS-CoV-2

## Tipos de estudio

Ensayo clínico; Metaanálisis; Ensayo controlado aleatorio; Revisión sistemática (filtro de búsqueda)

Documentos públicos y búsqueda dirigida en centros de noticias y gubernamentales, así como sitio web de farmacéutica.

## Fuentes de Información

*National Library of Medicine (Pubmed.gov), Google Scholar, Pfizer.*

## Periodo

Publicaciones realizadas entre el 1 de enero de 2015 y el 18 de diciembre de 2021 (filtro de búsqueda)

## Idioma

Sin restricciones

## Hallazgos frente a las preguntas

### ¿Qué es el Paxlovid?

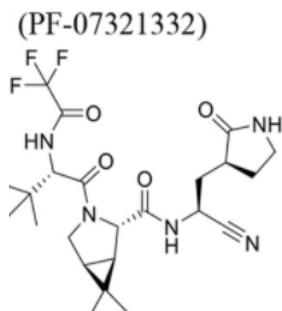
Nirmatrelvir también conocido como PF-07321332 y cuyo nombre comercial es Paxlovid es el análogo de un medicamento veterinario GC376, que apareció en 2018 para tratar un tipo de peritonitis 100% letal en gatos causadas por el coronavirus felino (Pedersen et al., 2018).

El objetivo del nirmatrelvir es inhibir la replicación del virus, para ello usa como blanco la proteasa 3C (3CL<sup>pro</sup>), llamada también proteasa principal (M<sup>pro</sup>) o C30 endopeptidasa.

Las proteasas suelen ser un buen blanco terapéutico, sin ellas no es posible procesar la poliproteína replicasa (P0C6U8) en el caso de los coronavirus y si se afecta esta proteína el virus no se puede replicar (Unitprot, 2021).

La fórmula del nirmatrelvir es  $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$ , su masa molar es  $499.535 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  y su punto de fusión  $192.9 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Imagen del Paxlovid publicada por Owen et al. (2021) en la revista Science



### **El nirmatrelvir se toma vía oral ¿existe una versión intravenosa?**

Sí, la versión intravenosa se llama Lufotrelvir (PF 07304814), el cual es un profármaco cuyo grupo fosfato es clivado in vivo para producir el agente activo PF-00835231, del que se publicaron resultados positivos in vitro por Baig et al (2021).

### **¿Porqué usar el nirmatrelvir o PF-07321332 o Paxlovid en combinación con ritonavir?**

Pedersen et al (2018) recuerda que “Los inhibidores de la proteasa también se utilizan en combinación con inhibidores de la transcripción inversa del VIH/SIDA para una terapia de por vida, y las combinaciones de diferentes inhibidores de la proteasa han sido muy eficaces para curar la infección por el Virus de Hepatitis C en personas” esta sería una de las razones para que se use la combinación nirmatrelvir con ritonavir. La otra razón de uso expuesta por Pfizer es que el ritonavir sirve para disminuir el metabolismo de las enzimas del complejo citocromo, lo que ayuda a mantener concentraciones más altas del medicamento nirmatrelvir; sin embargo, no se encontró evidencia publicada de la superioridad de uso sólo o combinado de ambos medicamentos.

## ¿Estudios clínicos sobre Paxlovid?

En la plataforma clinical trials hay 11 estudios reportados, solo cuatro de los cuales aparecen terminados, pero de los que no encontramos resultados oficiales publicados al momento de la revisión.

Titulo	Estado	Condiciones	Intervenciones	Ubicaciones	URL
Renal Impairment Study of PF-07321332 Boosted With Ritonavir in Adult Participants With Renal Impairment and in Healthy Participants With Normal Renal Function.	Completado	Falla Renal	Drug: PF-07321332/ritonavir	United States	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909853</a>
Food Effect Study to Evaluate the Effect of High-Fat Meal on the Relative Bioavailability of PF-07321332 Boosted With Ritonavir in Healthy Adult Participants	Reclutando	Participantes sanos	Drug: PF-07321332/ritonavir Drug: Ritonavir	New Haven, Connecticut, United States	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05129475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05129475</a>
Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Carbamazepine on PF-07321332 Boosted With Ritonavir	Completado	Participantes sanos	Drug: PF-07321332/ritonavir Drug: Carbamazepine Drug: PF-07321332/ritonavir	Pfizer New Haven Clinical Research Unit, New Haven, Connecticut, United States	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04962230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04962230</a>
PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Dabigatran Study in Healthy Participants	Reclutando	Participantes sanos	Drug: Dabigatran Drug: PF-07321332/ritonavir + Dabigatran Drug: Ritonavir + Dabigatran	Research Centers of America ( Hollywood ), Hollywood, Florida, United States	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064800">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064800</a>

Titulo	Estado	Condiciones	Intervenciones	Ubicaciones	URL
EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19	Reclutando	COVID-19	Drug: PF-07321332 Drug : Ritonavir Drug: Placebo	United States Buenos Aires, Argentina Brazil CIC, Medellin, Antioquia, Colombia  Clinica de la Costa LTDA., Barranquilla, Atlantico, Colombia Hospital Universidad Del Norte, Soledad, Atlantico, Colombia  PS Medicos Internistas de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia Caimed S.A.S., Yopal, Casanare, Colombia Centro de Investigacion en Reumatologia y Especialidades Medicas S.A.S, CIREEM S.A.S, Bogota, Cundinamarca, Colombia Bluecare Salud S A S, Bogota, D.c., Colombia Fundacion Cardiomet CEQUIN, Armenia, Quindio, Colombia Czechia Hungary India Japan Korea, Malaysia Mexico Poland Puerto Rico Russian Federation South Africa Spain Taiwan Thailand Turkey Ukraine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960202</a>
Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Itraconazole on PF-07321332/Ritonavir in Healthy Participants	Completados	Participantes sanos	Drug: PF-07321332 ritonavir Drug: Itraconazole	Brussels Clinical Research Unit, Brussels, Bruxelles-capitale, Région de Bruxelles-Capitale, Belgium	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04962022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04962022</a>
Study to Estimate the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics (PK) of PF-07321332	Reclutando	Falla hepática	Drug: PF-07321332 Drug : Ritonavir	Orange County Research Center, Tustin, California, United States Prism Research LLC dba Nucleus Network, Saint Paul, Minnesota, United States	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005312</a>
Drug-Drug Interaction Study to Estimate the Effect of PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Midazolam in Healthy Participants	Reclutando	Participantes sanos	Drug: Midazolam Drug: PF-07321332 ritonavir + Midazolam Drug: Ritonavir + Midazolam	Brussels Clinical Research Unit, Brussels, Bruxelles-capitale, Région de Bruxelles-Capitale, Belgium	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05032950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05032950</a>

Titulo	Estado	Condiciones	Intervenciones	Ubicaciones	URL
A Post-Exposure Prophylaxis Study of PF-07321332/Ritonavir in Adult Household Contacts of an Individual With Symptomatic COVID-19	Reclutando	COVID-19	Drug: PF-07321332 Drug : Placebo for PF-07321332 Drug : Placebo for Ritonavir Drug: Ritonavir	USA Ukraine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047601</a>
STUDY OF PF-07321332 IN HEALTHY PARTICIPANTS	Completado	Participantes sanos	Drug: PF-07321332 Dose 1 Drug: PF-07321332 Dose 2 Drug: PF-07321332 Dose 3 Drug: PF-07321332 Dose 4 Drug: PF-07321332 Dose 5 Drug: PF-07321332 Dose 4 or Placebo (Fed)	New Haven Clinical Research Unit, New Haven, Connecticut, United States Brussels Clinical Research Unit, Brussels, Bruxelles-capitale, R\@gion DE, Belgium	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756531</a>
Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR).	Reclutando	COVID-19	Drug: PF-07321332 Drug : Ritonavir Drug: Placebo	USA Ukraine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05011513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05011513</a>

## ¿Cuál es la evidencia sobre la acción del Paxlovid contra el SARS-CoV-2?

Vamos a dividir aquí la evidencia sobre funcionamiento en tres partes:

a. Modelos in vitro y modelos animales.

b. Modelos in silico y

c. Resultados de estudios clínicos en humanos.

a. La evidencia de los estudios in vitro y modelos animales indican que el paxlovid funciona en inhibir la replicación del virus SARS-CoV-2, y como concluye Owen et al (2021) en su estudio “ El PF-07321332 ha demostrado actividad oral en un modelo de SARS-CoV-2 adaptado a ratones y ha alcanzado concentraciones plasmáticas orales que superan la potencia celular antiviral in vitro en un ensayo clínico de fase I en participantes humanos sanos.”.

b. Por modelos in silico, nos referimos a modelos computacionales, que establecen trayectorias de emparejamiento entre los constituyentes moleculares del virus y los del fármaco. En el estudio publicado por Pavan et al. (2021) en el que emplearon la Dinámica Molecular Supervisada (SuMD)

para investigar el proceso de reconocimiento entre PF-07321332, el primer candidato antiviral Covid-19 disponible por vía oral que alcanza la fase clínica I, y su objetivo biológico, la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), se encontró que sí hay una alteración de la proteasa del coronavirus al entrar en contacto con la molécula PF-07321332, concluyendo Pavan et al (2021) que “ las simulaciones de SuMD sugieren un posible papel en las primeras etapas del reclutamiento del ligando para residuos como Leu141, Asp 142, Gln189 y Glu166 (...)”. El enlace al video de la simulación aquí <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.15034598.v1>

c. Los datos de estudios clínicos no los encontramos en publicaciones indexadas, sino en literatura gris y publicaciones de la casa farmacéutica Pfizer y se pueden resumir así: sí funciona en reducir hospitalizaciones y muertes en un 89%, y funciona de manera similar aún ante la variante omicrón. Ahora la transcripción de los resultados publicados por Pfizer el 14 de diciembre de 2021: “ Los datos finales disponibles de todos los pacientes de alto riesgo inscritos en el estudio EPIC-HR (n= 2.246) confirmaron los resultados anteriores del análisis provisional que mostraban que PAXLOVID™ (comprimidos de nirmatrelvir [PF-07321332] y comprimidos de ritonavir) reducía el riesgo de hospitalización o muerte en un 89% (en los tres días siguientes a la aparición de los síntomas) y en un 88% (en los cinco días siguientes a la aparición de los síntomas) en comparación con el placebo; no se produjeron muertes en comparación con el placebo en adultos de alto riesgo no hospitalizados con COVID-19. Los datos anteriores se han compartido con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como parte de una presentación en curso para la Autorización de Uso de Emergencia (EUA). Por otra parte, los análisis provisionales de un segundo estudio en curso en adultos de riesgo estándar (EPIC-SR) mostraron una reducción del 70% de las hospitalizaciones y ninguna muerte en la población tratada, en comparación con el placebo, en el

criterio de valoración secundario; no se alcanzó el nuevo criterio de valoración primario de alivio sostenido de todos los síntomas, declarado por el propio paciente, durante cuatro días consecutivos, en comparación con el placebo. El estudio continúa Tanto en EPIC-HR como en EPIC-SR se observó una disminución de la carga viral de aproximadamente 10 veces en el día 5, en comparación con el placebo, lo que indica una fuerte actividad contra el SARS-CoV-2 y representa la mayor reducción de la carga viral notificada hasta la fecha para un agente antiviral oral COVID-19. Los datos in vitro recientes confirman que nirmatrelvir es un potente inhibidor de la proteasa Omicron 3CL, lo que, combinado con los datos existentes de inhibición in vitro de la proteasa y de otras variantes preocupantes (VoC), incluida Delta, indica que PAXLOVID mantendrá una sólida actividad antiviral contra las VoC actuales, así como contra otros coronavirus.”

Finalmente, no se encontraron datos sobre estudios clínicos en menores de 18 años, embarazadas.

### **¿Cuál ha sido la posición de los gobiernos alrededor del mundo frente al Paxlovid?**

Los Estados Unidos ordenó comprar 5 billones de dólares (Gossling, 2021), Reino Unido ordenó 250 mil dosis (Mahase, 2021), y Australia compró de forma adelantada 500 mil dosis.

Adicionalmente, Pfizer firmó un acuerdo de licencia con el Medicines Patent Pool respaldado por Naciones Unidas para permitir la fabricación y venta de nirmatrelvir en 95 países. Pfizer declaró que el acuerdo permitirá a los fabricantes locales de medicamentos producir la píldora "con el objetivo de facilitar un mayor acceso a la población mundial". Sin embargo, el acuerdo excluye a varios países con importantes brotes de COVID-19, como Brasil, China, Rusia, Argentina y Tailandia. (Businesswire, 2021)

## Conclusiones

1. Sí hay suficientes elementos de juicio procedentes de la evidencia in vitro e in silico y en menor grado en estudios clínicos, para considerar a Paxlovid como una parte del manejo en los pacientes con COVID-19.
2. En caso de usar el Paxlovid en pacientes con COVID-19, se debe mantener una vigilancia ampliada de eventos adversos y respuesta clínica a corto, mediano y largo plazo.

## Estrategia de búsqueda

```
((("pf 07321332"[Supplementary Concept] OR "pf 07321332"[All Fields] OR "pf 07321332"[All Fields]) AND ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (booksdocs[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))
```

## Bibliografía

1. Baby, K., Maity, S., Mehta, C. H., Suresh, A., Nayak, U. Y., & Nayak, Y. (2021). Targeting SARS-CoV-2 Main Protease: A Computational Drug Repurposing Study. *Archives of medical research*, 52(1), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.09.013>
2. Baig, M. H., Sharma, T., Ahmad, I., Abohashrh, M., Alam, M. M., & Dong, J.-J. (2021). Is PF-00835231 a Pan-SARS-CoV-2 Mpro Inhibitor? A Comparative Study. *Molecules*, 26(6), 1678. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26061678>
3. Businesswire. (2021). Pfizer and The Medicines Patent Pool (MPP) Sign Licensing Agreement

for COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate to Expand Access in Low- and Middle-Income Countries retrieved on december 18 from

<https://www.businesswire.com/news/home/20211116005353/en/>

4. Chuck, C. P., Chen, C., Ke, Z., Wan, D. C., Chow, H. F., & Wong, K. B. (2013). Design, synthesis and crystallographic analysis of nitrile-based broad-spectrum peptidomimetic inhibitors for coronavirus 3C-like proteases. *European journal of medicinal chemistry*, 59, 1–6.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.053>

5. Citarella, A., Scala, A., Piperno, A., & Micale, N. (2021). SARS-CoV-2 Mpro: A Potential Target for Peptidomimetics and Small-Molecule Inhibitors. *Biomolecules*, 11(4), 607.

<https://doi.org/10.3390/biom11040607>

6. Clinical Trials. (2021). Search PF-07321332. Retrieved on December 17 from <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=PF-07321332&cntry=&state=&city=&dist=>

7. Gossling H. PMLIVE. (2021). US government to pay \$5.3bn for Pfizer's Paxlovid. November 22, 2021. Retrieved from

[https://www.pmlive.com/pharma\\_news/us\\_government\\_to\\_pay\\_\\$5.3bn\\_for\\_pfizers\\_paxlovid\\_1383830](https://www.pmlive.com/pharma_news/us_government_to_pay_$5.3bn_for_pfizers_paxlovid_1383830)

8. Guarner J. (2020). Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *American journal of clinical pathology*, 153(4), 420–421. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029>

9. Hattori, S. I., Higashi-Kuwata, N., Hayashi, H., Allu, S. R., Raghavaiah, J., Bulut, H., Das, D., Anson, B. J., Lendy, E. K., Takamatsu, Y., Takamune, N., Kishimoto, N., Murayama, K., Hasegawa, K., Li, M., Davis, D. A., Kodama, E. N., Yarchoan, R., Wlodawer, A., Misumi, S., ... Mitsuya, H. (2021).

A small molecule compound with an indole moiety inhibits the main protease of SARS-CoV-2 and blocks virus replication. *Nature communications*, 12(1), 668. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20900-6>

10. Mahase E. (2021). Covid-19: UK stockpiles two unapproved antiviral drugs for treatment at home. *BMJ (Clinical research ed.)*, 375, n2602. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2602>
11. Medicines Patent Pool. (2021). Pfizer and The Medicines Patent Pool (MPP) Sign Licensing Agreement for COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate to Expand Access in Low- and Middle-Income Countries. Published on 16 November 2021. <https://medicinespatentpool.org/news-publications-post/pfizer-and-the-medicines-patent-pool-mpp-sign-licensing-agreement-for-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate-to-expand-access-in-low-and-middle-income-countries>
12. Owen, D. R., Allerton, C., Anderson, A. S., Aschenbrenner, L., Avery, M., Berritt, S., Boras, B., Cardin, R. D., Carlo, A., Coffman, K. J., Dantonio, A., Di, L., Eng, H., Ferre, R., Gajiwala, K. S., Gibson, S. A., Greasley, S. E., Hurst, B. L., Kadar, E. P., Kalgutkar, A. S., ... Zhu, Y. (2021). An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, eabl4784. Advance online publication. <https://doi.org/10.1126/science.abl4784>
13. Pavan, M., Bolcato, G., Bassani, D., Sturlese, M., & Moro, S. (2021). Supervised Molecular Dynamics (SuMD) Insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36(1), 1646–1650. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1954919>
14. Pedersen, N. C., Kim, Y., Liu, H., Galasiti Kankanamalage, A. C., Eckstrand, C., Groutas, W. C., Bannasch, M., Meadows, J. M., & Chang, K. O. (2018). Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(4), 378–392. <https://doi.org/10.1177/1098612X17729626>

15. Sabbah, D. A., Hajjo, R., Bardaweel, S. K., & Zhong, H. A. (2021). An Updated Review on SARS-CoV-2 Main Proteinase (MPro): Protein Structure and Small-Molecule Inhibitors. *Current topics in medicinal chemistry*, 21(6), 442–460. <https://doi.org/10.2174/1568026620666201207095117>
16. Unitprot. (2021). UniProtKB - P0C6U8 (R1A\_SARS). Retrieved from the webpage on December 18, 2021