

doi: 10.30827/ars.v64i4.28499

Originales breves

Estudio de utilización de nirmatrelvir/ ritonavir en tres centros de atención primaria durante 2022

Drug use evaluation of nirmatrelvir/ritonavir in
three primary care centres during 2022

José Miguel Sotoca-Momblona¹  0000-0002-6546-3351

Marina Rovira-Illamola¹  0000-0001-5118-8603

¹Servicio de Farmacia Hospital Clínic de Barcelona – Consorci d'Atenció Primària de Barcelona Esquerra.
Barcelona, España.

Recibido: 20.06.2023

Aceptado: 12.09.2023

Publicado: 20.09.2023

Agradecimientos

A los médicos de familia por su colaboración.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) es el único tratamiento oral autorizado en Europa para tratar la enfermedad por COVID-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave.

Está disponible en España previa validación debido al perfil de interacciones y advertencias de uso.

El objetivo es determinar efectividad, seguridad y manejo de interacciones.

Método: Estudio retrospectivo de todos los pacientes con tratamiento validado de nirmatrelvir/ritonavir en tres centros de salud urbanos durante 2022. La efectividad fue la proporción de participantes sin hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28.

Resultados: Se analizaron 24 pacientes. Se consideró efectivo en 23 (95,8 %). Más del 80 % de pacientes presentaban interacción potencial con la medicación concomitante, recomendándose la suspensión temporal de medicamentos destacando simvastatina y metamizol.

Conclusiones: Nirmatrelvir/ritonavir se ha considerado efectivo pero con difícil manejo en pacientes pluripatológicos polimedcados.

Palabras clave: COVID-19; nirmatrelvir/ritonavir; atención primaria; estudio de utilización de medicamentos; efectividad.

Abstract

Introduction: Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) is the only oral treatment authorized in Europe to treat COVID-19 disease in adults who do not require supplemental oxygen and who are at high risk for progression to severe COVID-19.

It is available in Spain after validation due to the profile of interactions and warnings for use.

The objective is to determine effectiveness, safety and management of interactions.

Method: Retrospective study of all patients on validated nirmatrelvir/ritonavir treatment at three urban health centres during 2022. Effectiveness was the proportion of participants without COVID-19-related hospitalization or death from any cause through day 28.

Results: 24 patients were analyzed. It was considered effective in 23 (95.8 %). More than 80 % of patients presented potential interaction with the concomitant medication, recommending the temporary suspension of medications, highlighting simvastatin and metamizole.

Conclusions: Nirmatrelvir/ritonavir has been considered effective but difficult to manage in polymedicated poly-pathological patients.

Keywords: COVID-19; nirmatrelvir/ritonavir; primary care; drug use evaluation; effectiveness.

Puntos clave

La pandemia COVID-19 ha tenido un elevado impacto en la incidencia de casos y de mortalidad en todo el mundo. Nirmatrelvir/ritonavir es el primer y único tratamiento oral autorizado en Europa para tratar la enfermedad por COVID-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave. Está disponible en España previa validación debido al perfil de interacciones y advertencias de uso. Existen pocos datos en práctica de vida real del uso de este medicamento.

El presente estudio muestra la efectividad, seguridad y el manejo de las posibles interacciones del fármaco prescrito en atención primaria.

Los resultados obtenidos muestran el uso real que han dado los médicos de familia al único fármaco que pueden prescribir para tratar a sus pacientes ambulatorios con COVID-19 con riesgo alto de progresar a enfermedad grave. Los datos muestran una utilización limitada y compleja, con una validación previa y un perfil de interacciones que requiere una revisión exhaustiva de toda la medicación concomitante.

Introducción

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) concedió el 28 de enero de 2022 una autorización condicional de comercialización a Paxlovid®, actualizándose en enero de 2023 a una autorización estándar, siendo el primer y único tratamiento oral autorizado en Europa para tratar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Paxlovid® está formado por la asociación de nirmatrelvir (inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2) y ritonavir (inhibidor del citocromo CYP3A4 que prolonga la actividad de nirmatrelvir). Tiene indicación para el tratamiento de COVID-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave⁽¹⁾. A pesar de que España aún no dispone de decisión de precio y financiación en el Sistema Nacional de Salud, el Ministerio de Sanidad realizó una compra estratégica de 344.000 tratamientos que se distribuyeron entre las comunidades autónomas según criterios poblacionales⁽²⁾. La eficacia se basa en un ensayo clínico⁽³⁾ en fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 2.246 adultos no vacunados y sin infección previa. Presentaban sintomatología leve-moderada, no estaban hospitalizados y tenían un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. Los pacientes además tenían un factor de riesgo preespecificado para progresión a enfermedad grave o bien edad igual o superior a 60 años independientemente de la condición médica crónica preespecificada, e iniciaron el tratamiento dentro de los primeros cinco días de aparición de la sintomatología. La variable primaria de eficacia fue la proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28 (0,77 % vs. 6,32 %; $p < 0,001$; número necesario a tratar (NNT) = 18 [14 a 25]), siendo Delta la variante principal de SARS-CoV-2. Debido al perfil de interacciones y advertencias especiales de uso, se requiere una validación previa a su dispensación⁽⁴⁾.

Una revisión Cochrane concluye que hay una certeza baja de la evidencia de que nirmatrelvir/ritonavir reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas y de ingreso hospitalario o muerte a partir de este único ensayo clínico⁽⁵⁾.

Los estudios en práctica clínica real son limitados, destacando el realizado en Israel donde muestra su efectividad reduciendo el riesgo de progresión a COVID-19 severo o muerte, siendo la variante dominante Omicron, pero en menor medida que el estudio pivotal⁽⁶⁾.

Métodos

Con el objeto de conocer la utilización del medicamento en nuestro medio y determinar la efectividad, seguridad y el manejo de las posibles interacciones de nirmatrelvir/ritonavir, se realizó un estudio retrospectivo que incluyó todos los pacientes con tratamiento prescrito y validado de nirmatrelvir/ritonavir en tres centros de salud urbanos durante el año 2022, con una población asignada de unos

90.000 habitantes. El presente estudio ha sido aprobado por el comité ético de referencia. Los pacientes se identificaron a partir de los registros de validación de medicación. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, prescriptor, posología, criterios de riesgo para indicación (A: inmunocomprometidos y otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación; B: no vacunados > 80 años; C: > 65 años, independientemente del estado de vacunación, con al menos un factor de riesgo de progresión), vacunación, ingreso por COVID-19, muerte a los 28 días, efectivo (considerando efectivo si no presenta ingreso por COVID-19 o muerte a los 28 días), efectos adversos, número de principios activos prescritos, interacciones, fármacos implicados y recomendación sobre la interacción.

Se consideraron factores de riesgo de progresión los indicados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios⁽⁷⁾:

- Enfermedad renal crónica: pacientes con tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min.
- Enfermedad hepática descompensada.
- Enfermedad neurológica crónica (esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis o enfermedad de Huntington).
- Enfermedades cardiovasculares, definidas como antecedentes de cualquiera de los siguientes: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca, angina de pecho con nitroglicerina prescrita, injertos de revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea y derivación aórtica.
- Enfermedad pulmonar crónica de alto riesgo.
- Diabetes con afectación de órgano diana.
- Obesidad (Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 35).

En el período comprendido entre el 1 de enero de 2022 y el 24 de julio de 2022 (final de la séptima y última ola) se diagnosticaron 15.815 casos de COVID-19 en los 3 centros de salud⁽⁸⁾.

En la ciudad en la que están ubicados los centros del estudio el número de casos diagnosticados de COVID-19 durante todo el año 2022 fue de 319.827⁽⁹⁾.

Resultados

Se analizaron 24 pacientes con nirmatrelvir/ritonavir, siendo un 75 % mujeres, con una edad media de $82,4 \pm 11,9$ años. La primera prescripción fue del día 8 de abril de 2022. 9 (37,5 %) pacientes tenían la posología reducida por insuficiencia renal moderada. Respecto a los criterios de riesgo para indicación, 4 (16,7 %) pacientes eran inmunocomprometidos, 3 (12,5 %) eran no vacunados > 80 años y 17 (70,8 %) eran > 65 años con al menos un factor de riesgo de progresión.

En la Figura 1 aparecen los factores de riesgo de progresión en los pacientes del grupo C.

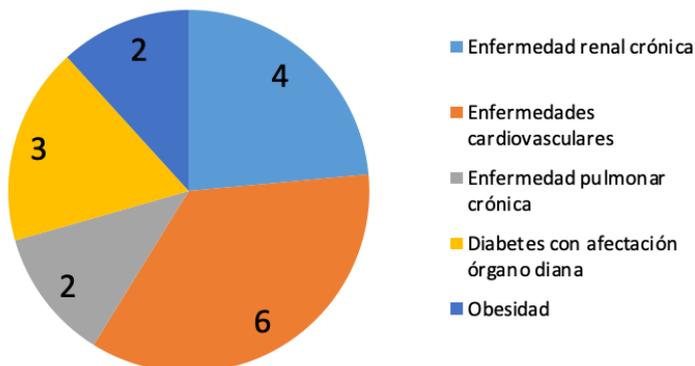


Figura 1. Factores de riesgo de progresión en los pacientes del grupo C

Respecto al estado de vacunación, 3 (12,5 %) pacientes no estaban correctamente vacunados (2 no habían recibido ninguna dosis y 1 únicamente dos dosis).

Se identificaron 14 prescriptores diferentes de un total de 91 médicos de familia (15,4 %).

Se consideró efectivo en 23 (95,8 %) pacientes. Un paciente (4,2 %) ingresó por COVID-19 al cuarto día de tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir y fue dado de alta tras dos días. Se consideró que 4 (16,7 %) pacientes presentaron efectos adversos (diarreas, vómitos, disgeusia) y en 2 de ellos a causa de estos efectos no se completó el tratamiento. Los pacientes tomaban una media de $9,8 \pm 3,6$ fármacos y 20 (83,3 %) pacientes presentaron posibles interacciones farmacológicas con la medicación concomitante. En la tabla 1 se muestran las interacciones potenciales detectadas, los posibles efectos a nivel farmacocinético y las recomendaciones para evitarlas.

Tabla 1. Interacciones potenciales detectadas de nirmatrelvir/ritonavir con la medicación concomitante.

Principio activo	Pacientes (n)	Posible efecto de ritonavir sobre el principio activo	Recomendación
Simvastatina	10	Aumento Cp	Stop
Metamizol	3	Aumento Cp	Stop
Alprazolam	2	Aumento Cp	Reducir dosis
Amlodipino	2	Aumento Cp	Reducir dosis
Atorvastatina	2	Aumento Cp	Stop
Diltiazem	2	Aumento Cp	Reducir dosis
Morfina	2	Disminución Cp	Monitorizar
Tamsulosina	2	Aumento Cp	Stop
Acenocumarol	1	Disminución Cp	Monitorizar
Clonazepam	1	Aumento Cp	Stop
Fentanilo	1	Aumento Cp	Reducir dosis
Indapamida	1	Aumento Cp	Monitorizar
Lercanidipino	1	Aumento Cp	Stop
Losartan	1	Aumento Cp	Monitorizar
Oxicodona	1	Aumento Cp	Stop
Quetiapina	1	Aumento Cp	Stop
Rosuvastatina	1	Aumento Cp	Stop
Salmeterol	1	Aumento Cp	Stop
Silodosina	1	Aumento Cp	Stop
Solifenacina	1	Aumento Cp	Stop
Trazodona	1	Aumento Cp	Reducir dosis

Cp: concentración plasmática

Discusión

El primer y único tratamiento oral autorizado en Europa para tratar la enfermedad por COVID-19 ha sido poco prescrito ya que únicamente se han identificado 24 pacientes con el fármaco durante todo el año 2022 mientras que se diagnosticaron más de 15.000 casos COVID en los tres centros desde enero de 2022 hasta el final de la séptima ola en julio de 2022, última fecha en que se dispone de datos por centro de atención primaria.

Posibles causas para esta limitada utilización podrían ser la presencia de variantes diferentes de SARS-CoV-2 a la del estudio pivotal, la menor letalidad del virus, el manejo complicado de las interacciones para medicamentos muy utilizados como las estatinas, el circuito de validación y dispensación complejo y la preocupación por un rebote viral observado después del tratamiento.

Cabe recordar que molnupiravir, otro fármaco también oral, no está autorizado por la EMA. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió unas recomendaciones sobre su uso temprano antes de la autorización de comercialización ante una situación de emergencia, y se recomendaba usar en caso de contraindicación a Paxlovid® y como alternativa a otros tratamientos como remdesivir^(7,10).

Conclusión

Podemos concluir que Paxlovid® se ha considerado efectivo pero con difícil manejo en pacientes pluri-patológicos polimedicados.

Bibliografía

1. European Medicine Agency. Consultada el 02/03/2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>
2. Ministerio de Sanidad. Consultada el 02/03/2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5624>
3. 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; 386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.
4. Canal Salut Generalitat Catalunya. Consultada el 02/03/2023. Disponible en: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/professionals/recomanacions-inici-seguiment-tractament-paxlovid.pdf
5. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;20(9):CD015395. doi: 10.1002/14651858.CD015395.pub2.
6. 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;76(3):e342-e349. doi: 10.1093/cid/ciac443.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Versión 3. 30 de marzo de 2022. Consultada el 20/4/2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
8. Registre de casos de COVID-19 a Catalunya per àrea bàsica de salut i sexe. Portal de dades obertes de la Generalitat. Consultada el 31/03/2023. Disponible en: <https://analisi.transparenciacatalunya.cat/>
9. Sistema d'Informació per a la Vigilància d'Infeccions a Catalunya. COVID-19. Consultada el 31/03/2023. Disponible en: <https://sivic.salut.gencat.cat/covid?ftemporada=12®io=3&ftipusdada=2>
10. EMA. Molnupiravir. Consultada el 31/03/2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio>