



**MINISTRY OF HEALTH  
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES  
AND MEDICAL DEVICES**

**48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest**

**Tel: +4021-317.11.15**

**Fax: +4021-316.34.97**

**www.anm.ro**

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: NIRMATRELVIRUM+RITONAVIRUM**

**INDICAȚIE: *tratamentul bolii cauzate de coronavirusul 2019 (COVID-19), la adulții care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de evoluție spre o formă severă de COVID-19***

**Data depunerii dosarului**

**20.01.2023**

**Numărul dosarului**

**2061**

**PUNCTAJ: 80**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: NIRMATRELVIRUM+RITONAVIRUM  
1.2. DC: Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: J05AE30  
1.4. Data primei autorizări: 28 Ianuarie 2022  
1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia  
1.6. Tip DCI: nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Comprimat filmat</b>
<b>Concentrație</b>	<b>150 mg+100mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 5 blist. din folie OPA/Al/PVC x 30 compr. film. (fiecare blist. conține 4 compr. film. cu 150 mg nirmatrelvir și 2 compr. film. cu 100 mg ritonavir)</b>

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat

<b>Denumire Comercială</b>	<b><i>Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimate filmate</i></b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b><i>4.956,82 lei</i></b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b><i>165,23 lei</i></b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP PAXLOVID

### Indicații terapeutice

Paxlovid este indicat pentru tratamentul bolii cauzate de coronavirusul 2019 (COVID-19), la adulții care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de evoluție spre o formă severă de COVID-19.



## **Doze și mod de administrare**

### Doze

Doza recomandată este de 300 mg nirmatrelvir (două comprimate de 150 mg) cu 100 mg ritonavir (un comprimat de 100 mg) toate administrate împreună pe cale orală la fiecare 12 ore timp de 5 zile. Paxlovid trebuie administrat cât mai curând posibil după ce s-a stabilit diagnosticul de COVID-19 și în interval de 5 zile de la debutul simptomatologiei. Se recomandă terminarea ciclului de tratament de 5 zile, chiar dacă pacientul necesită spitalizare din cauza bolii COVID-19 severe sau critice după începerea tratamentului cu Paxlovid. Dacă pacientul omite o doză de Paxlovid trebuie să o administreze cât mai curând posibil în interval de 8 ore care urmează momentului în care doza este administrată uzual, și să reia schema normală de administrare. Dacă pacientul omite o doză pentru mai mult de 8 ore, nu trebuie să mai administreze doza omisă și în schimb trebuie să își administreze doza următoare la ora programată. Pacientul nu trebuie să își administreze o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Insuficiență renală**

*Nu este nevoie de ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFGe  $\geq 60$  până la  $< 90$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFGe  $\geq 30$  până la  $< 60$  ml/min), doza de Paxlovid trebuie redusă la nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg la fiecare 12 ore timp de 5 zile pentru a evita supraexpunerea (această ajustare a dozei nu a fost testată clinic). Paxlovid nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe  $< 30$  ml/min), inclusiv pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă].*

#### **Atenționare specială pentru pacienții cu insuficiență renală moderată**

*Blișterul zilnic conține două părți separate, fiecare conținând două comprimate de nirmatrelvir și un comprimat de ritonavir, care corespund administrării zilnice în doza standard. De aceea, pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie să fie atenționați în legătură cu faptul că numai un comprimat de nirmatrelvir trebuie administrat împreună cu comprimatul de ritonavir la fiecare 12 ore.*

#### **Insuficiență hepatică**

*Nu sunt necesare ajustări ale dozei de Paxlovid pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) sau moderată (Clasa Child-Pugh B). Paxlovid nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).*

#### **Tratament concomitent cu schemă terapeutică care conține ritonavir sau cobicistat**

*Nu este necesară ajustarea dozei de Paxlovid. Pacienții diagnosticați cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cu virusul hepatitei C (VHC) și cărora li se administrează tratament cu ritonavir sau cobicistat trebuie să își continue tratamentul așa cum este indicat.*

#### **Copii și adolescenți**

*Siguranța și eficacitatea Paxlovid nu au fost stabilite la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu există date disponibile.*

### Mod de administrare

Administrare orală.

Nirmatrelvir trebuie administrat în asociere cu ritonavir. Eșecul de a administra corect nirmatrelvir concomitent cu ritonavir va determina concentrații plasmatiche ale acestei substanțe active care vor fi insuficiente pentru a atinge efectul terapeutic dorit.

Paxlovid poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, rupte sau zdrobite, deoarece nu există date disponibile până în prezent.

## 2. PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, Pfizer România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI NIRMATRELVIRUM+RITONAVIRUM și DC Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimate filmate pentru indicația de la punctul 1.9, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5<sup>1</sup> din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv a "*Criteriilor de de evaluare a DCI-urilor noi aprobate pentru tratamentul bolilor infecțioase provocate de agenți patogeni ce pot determina epidemii/pandemii cu impact major asupra sănătății publice.*"

La data de 11 martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.) a declarat COVID-19 pandemie mondială. Conform O.M.S., lista bolilor care prezintă cel mai mare risc pentru sănătatea publică din cauza potențialului lor epidemic cuprinde:

- COVID-19
- febra hemoragică Crimeea Congo
- boala virală Ebola și Marburg
- febra Lassa
- coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) și sindromul respirator acut sever (SARS)
- infecția cu virusul nipah și henipavirus
- febra Rift Valley
- febra Zika

## 3. ASPECTE LEGISLATIVE PRIVIND PROTOCOLUL DE TRATAMENT AL INFECȚIEI CU VIRUSUL SARS-COV-2

În data de 23 martie 2020 a fost aprobat Ordinul ministrului sănătății nr. 487 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2. Ulterior, acest act legislativ a fost modificat și completat, ultima completare fiind publicată în M.Of. Nr. 118/04.02.2022. În cele ce urmează sunt redate câteva aspecte privind terapia recomandată pentru tratarea infecției cu SARS-COV-2.

### **A. Recomandări pe scurt**

1. Persoana cu infecție asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu necesită un tratament medicamentos.



2. Îngrijirea pacienților cu forme ușoare de boală, în cazul pacienților fără factori de risc pentru evoluție severă, recurge la medicație simptomatică; simptomaticele pot fi utile și pentru pacienți cu forme mai severe de boală.

3. Antiviralele au o eficiență cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în cursul bolii, de preferat începând din primele zile de evoluție; raportul beneficiu/risc este cu atât mai mare, cu cât pacientul are un risc mai mare de evoluție severă. De aceea antiviralele se administrează în primul rând pacienților cu forme nonsevere de boală care au factori de risc pentru evoluția severă.

4. Dintre antivirale, remdesivir se recomandă în formele medii de boală la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă și în formele severe, pe criterii de disponibilitate, eficiență și riscuri. Antiviralele cu administrare orală pot fi folosite în formele ușoare și medii de boală, la pacienții evaluați clinic, imagistic și biologic. Anticorpii monoclonali neutralizanți sunt recomandați în formele ușoare și medii de boală, cât mai repede după debutul bolii; efectul benefic este mai ridicat în cazul administrării la pacienții cu factori de risc pentru evoluția severă a COVID-19.

5. Monitorizarea pacientului este extrem de importantă pentru a surprinde o evoluție a bolii din faza inițială, de multiplicare virală, către faza inflamatorie, ceea ce impune modificarea atitudinii terapeutice.

6. Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazonă) este indicat la pacienții cu inflamație sistemică, care necesită administrare de oxigen.

7. Imunomoduloarele sunt rezervate doar cazurilor cu inflamație excesivă și deteriorare clinică rapid progresivă, necontrolată de corticoizi în doză antiinflamatorie, iar alegerea lor va depinde de eficiență, de efectele adverse posibile și de disponibilitatea lor la un moment dat.

8. Plasma de convalescent cu concentrații mari de anticorpi specifici este înlocuită în indicațiile sale de anticorpii monoclonali neutralizanți, având același mecanism de acțiune, o eficiență greu predictibilă și un risc mai ridicat de reacții adverse - accidente posttransfuzionale.

9. Administrarea profilactică de anticoagulant este indicată tuturor pacienților spitalizați, cu excepția celor care primesc deja un tratament anticoagulant și care vor continua să primească doze terapeutice.

10. Stabilirea riscului tromboembolic se poate face cu scoruri consacrate pentru alte afecțiuni la care se adaugă și factori de risc specifici legați de COVID-19.

11. Administrarea de doze terapeutice de anticoagulant se face pentru indicațiile standard, dar și pentru pacienți cu COVID-19 cu risc tromboembolic mare (agravarea suferinței respiratorii și/sau sindrom inflamator marcat) și risc hemoragic mic.

12. Antibioticele nu se utilizează în tratamentul COVID-19. Ele ar trebui prescrise foarte rar de la începutul tratamentului, deoarece coinfecțiile bacteriene simultane infecției cu SARS-CoV-2 sunt foarte rare; se administrează antibiotic doar dacă este demonstrată o infecție bacteriană concomitentă.

13. Inițierea tratamentului antibiotic pe parcursul îngrijirii pacientului cu COVID-19 se face dacă s-a produs o suprainfecție bacteriană.

14. Alegerea antibioticelor pentru situațiile rare de infecție bacteriană concomitentă sau supraadăugată trebuie să țină cont de eficiență, dar și de riscurile de dismicrobisme: infecții cu *C. difficile*, selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.

15. Pentru infecții asociate asistenței medicale de etiologie bacteriană care apar în timpul îngrijirii pacienților cu COVID-19 este important să fie decis tratamentul în raport cu circulația bacteriană în respectivel spital.

16. Principalul suport pentru pacienții cu forme severe și critice de COVID-19 este corectarea hipoxemiei, la care este necesar să aibă acces rapid pacienții cu forme severe/critice.

17. Pentru pacienții monitorizați la domiciliu se aplică recomandările de mai sus: infecțiile asimptomatice nu primesc tratament, pacienții cu forme ușoare de boală primesc simptomatice și medicație cu efect antiviral, mai ales dacă au factori de risc pentru evoluție severă, pacienții cu forme medii și severe care rămân la domiciliu pot primi profilaxie a trombozelor dacă au și alți factori de risc (în primul rând imobilizarea la pat).

18. Colaborarea dintre medici din diverse specialități medicale este necesară pentru a putea îngriji manifestările variate/complexe ale COVID-19.

19. Utilizarea de azitromicină (și alte antibiotice) și de corticoizi la domiciliu în COVID-19 reprezintă de cele mai multe ori un abuz, cu consecințe nedorite asupra evoluției pacientului, care poate dezvolta efecte colaterale ale administrării de antibiotice și poate avea o evoluție prelungită a bolii. (...)



## **B. Categoriile de medicamente utilizabile în tratamentul pacienților cu COVID-19**

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

- B.1. Medicație cu acțiune antivirală
- B.2. Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare
- B.3. Managementul coagulopatiei
- B.4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)
- B.5. Suportul funcțiilor vitale
- B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice
- B.7. Intervenții terapeutice controversate

### **B.1. Medicație cu acțiune antivirală (tabelul 1)**

Evoluția infecției cu SARS-CoV-2 are o fază inițială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă, în medie 6 - 7 zile, pentru care administrarea de antivirale eficiente este justificată; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică și poate deveni simptomatic. Ulterior, unii pacienți intră într-o fază dominată de inflamație sistemică, care în cazuri rare poate lua aspectul unei hiperinflamații, în care utilitatea medicației cu efect antiviral este mult mai redusă/nulă.

De aceea, medicația antivirală ar trebui administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit, de la începutul perioadei simptomatice), în special pacienților cu factori de risc pentru evoluție nefavorabilă, urmărindu-se limitarea riscului de agravare a bolii și reducerea duratei de evoluție a bolii, ceea ce ar putea diminua numărul celor care necesită internare.

Persoanele cu infecție asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu primesc tratament deoarece nu s-a demonstrat că ar reduce durata excreției virusului și nici că ar preveni evoluția către forme severe de boală.

Medicamentele cu acțiune antivirală potențial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

#### **B.1.a. Remdesivir**

Remdesivir este un antiviral potențial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripția ARN. Are activitate in vitro împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2.

Eficiența remdesivirului este cu atât mai ridicată cu cât se administrează mai precoce după debutul simptomatologiei și la pacienți cu risc de evoluție nefavorabilă; este mai eficient la pacienți cu necesar redus de oxigen suplimentar, față de cei care necesită un flux mare de oxigen, ventilație invazivă sau noninvazivă, ECMO. Există date privind evoluție favorabilă și în cazul administrării la pacienții care nu necesită administrare de oxigen.

În prezent, remdesivir are o înregistrare provizorie pentru COVID-19 în Europa. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi și 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute. Nu se administrează în caz de afectare renală sau hepatică semnificativă (a se vedea RCP). Durata de administrare este de 5 zile și se poate prelungi la 10 zile pentru pacienți intubați, cu ECMO. Evoluția clinică sau negativarea testelor PCR SARS-CoV-2 poate dicta modificarea duratei de tratament.

Tratamentul cu remdesivir în cazul pacienților fără necesar suplimentar de oxigen, dar cu risc de evoluție către forme severe de boală va fi de 3 zile (200 mg în prima zi, urmată de administrarea a câte 100 mg în zilele 2 și 3), în cazul în care tratamentul este inițiat în primele 7 zile de la debutul simptomatologiei.

#### **B.1.b. Anticorpi monoclonali neutralizanți pentru SARS-CoV-2**

Anticorpii monoclonali neutralizanți au specificitate pentru proteina S a SARS-CoV-2; asemenea altor medicații antivirale, eficiența depinde de administrarea cât mai precoce după debutul bolii, în faza de replicare virală, când nu a început producerea de anticorpi specifici de către pacient. Întrucât în cazul pacienților care evoluează spontan favorabil asumarea riscurilor/costurilor legate de utilizarea lor nu se justifică, este necesar să fie identificați pacienții cu risc important de evoluție severă, aceștia fiind cei care ar avea un beneficiu maxim din administrarea acestui tratament.

Se consideră în prezent că indicația de utilizare este pentru pacienții cu forme ușoare sau medii care au factori de risc semnificativi pentru evoluția severă a COVID-19, de preferat în primele 3 - 4 zile de la debutul simptomelor. FDA a acordat



autorizare provizorie de urgență asocierilor bamlanivimab/etesevimab și casirivimab/imdevimab pentru utilizare la pacienți adulți și la copiii peste 12 ani, iar EMA a emis opinii către statele membre ale UE privind utilizarea a patru produse: bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab și sotrovimab. Eficiența unui anumit produs poate fi influențată de varianta virusului care generează infecția pacientului; nu se justifică utilizarea de produse inactice împotriva variantei/variantelor virale dominante în circulație la un moment dat, așa cum este bamlanivimab față de varianta delta sau bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab în situația unei circulații dominante a variantei omicron.

Criteriile de includere pentru tratamentul cu anticorpi monoclonali neutralizanți sunt:

1. semnarea consimțământului informat;
2. durata simptomatologiei de cel mult șapte zile;
3. nu necesită tratament cu oxigen;
4. prezența cel puțin a unui factor de risc pentru evoluție severă a COVID-19.

Factorii de risc considerați relevanți includ:

- obezitate, cu indice de masă corporală peste 30;
- diabet zaharat tip 1 și tip 2;
- boli cardiovasculare cronice, inclusiv hipertensiunea arterială;
- boli respiratorii cronice, inclusiv astmul bronșic;
- insuficiență renală cronică, inclusiv pacienții cu dializă cronică;
- hepatopatii cronice;
- imunodepresii semnificative, inclusiv boli neoplazice, transplant de organ sau de celule stem, talasemie, anemie falcipară, terapie imunosupresoare sau SIDA;
- vârsta peste 65 de ani.

În aceste condiții, excluderea de la administrare de anticorpi monoclonali neutralizanți se face în cazul în care este îndeplinit oricare dintre criteriile:

1. durata simptomatologiei peste 7 zile;
2. forme severe de boală, care necesită terapie cu oxigen;
3. utilizarea anterioară a plasmei de convalescent.

Administrarea se face în perfuzie endovenoasă unică, de minimum 60 de minute, după diluția în ser fiziologic a câte 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, 700 mg de bamlanivimab și 1.400 mg de etesevimab, 500 mg de sotrovimab sau 40 mg/kg de regdanvimab.

Efectele adverse descrise inițial și incluse în autorizația de utilizare sunt reacțiile anafilactice posibile și reacțiile legate de infuzie (febră, frisoane, greață, cefalee, bronhospasm, hipotensiune, angioedem, exantem, prurit, mialgii, vertij). Administrarea nu este recomandată la pacienții cu forme severe de COVID-19. Varianta delta a virusului SARS-CoV-2 are rezistență intrinsecă la bamlanivimab, așa încât acesta este ineficient asupra acestei variante dacă nu se asociază cu etesevimab; balanivimab nu trebuie folosit în monoterapie în condițiile în care varianta circulantă dominantă este delta.

Apariția cazurilor determinate de varianta omicron limitează utilitatea produselor existente; datele preliminare arată reducerea drastică a capacității de neutralizare a acestor anticorpi față de varianta omicron. Datele existente arată că dintre produsele avizate de EMA doar sotrovimab are un efect notabil împotriva variantei omicron a virusului, astfel încât să poată fi folosit în tratamentul pacienților infectați cu această variantă. Bamlanivimab/Etesevimab, casirivimab/imdevimab și regdanvimab sunt virtual inactive in vitro împotriva variantei omicron, așa încât utilizarea lor nu se justifică la pacienți în cadrul unui val de îmbolnăviri determinate de această variantă. În cazurile în care se demonstrează prin tehnici de diagnostic molecular implicarea unei variante virale, alta decât omicron, susceptibilă la unul din aceste produse, se poate administra produsul activ.

Anticorpilor monoclonali neutralizanți au eficiență superioară plasmei de convalescent în blocarea replicării virale, pentru că se poate cuantifica doza de anticorpi administrată și nu comportă unele dintre riscurile legate de administrarea plasmei.

#### **B.1.c. Plasma de convalescent**

Odată cu introducerea în utilizarea clinică a anticorpilor monoclonali neutralizanți, indicațiile plasmei de convalescent s-au restrâns întrucât la aceleași potențiale beneficii riscurile sunt mai mari. Momentul optim al recoltării plasmei este incert, având în vedere datele limitate privind dinamica anticorpilor.

*Pentru a putea avea efect favorabil antiviral, plasma de convalescent ar trebui folosită la pacienții cu forme ușoare și cu risc de evoluție severă a COVID-19; o altă posibilă utilizare este la pacienții cu forme severe de boală, cu imunitatea umorală deprimată, la care se constată persistența prezenței virusului mai mult de 30 de zile.*

*Analiza datelor acumulate arată că nu pot fi susținute nici eficiența și nici siguranța administrării plasmei de convalescent COVID-19 în scop terapeutic; există rezultate contradictorii privind eficiența, precum și informații privind decese corelabile cu administrarea de plasmă. Apariția TRALI la un pacient cu formă severă de COVID-19 poate agrava semnificativ disfuncția respiratorie a unui pacient care are deja afectare respiratorie severă; de asemenea, s-au citat supraîncărcări volemice în urma transfuziei de plasmă la pacienți cu COVID-19.*

#### **B.1.d. Favipiravir**

*Favipiravir este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virusul Ebola. Din cauza efectelor teratogene, utilizarea sa a fost autorizată doar pentru situații speciale, cum ar fi epidemii cu virusuri gripale noi.*

*Există date care susțin un potențial beneficiu în cazul administrării la formele ușoare - medii de boală, întrucât se pare că reduce semnificativ durata de excreție virală, durata simptomatologiei și a modificărilor radiologice, cu diferențe față de comparator/placebo la 7 și la 14 zile de administrare, fără o scădere a proporției de pacienți care ajung în terapie intensivă sau care decedează. În condițiile actuale se justifică scurtarea duratei de tratament cu favipiravir de la 10 - 14 zile la 7 zile. Această recomandare se bazează pe lipsa unor dovezi științifice cu privire la capacitatea acestui medicament de a împiedica evoluția bolii spre forme severe și ținând cont de faptul că actualmente este preponderentă varianta omicron a SARS-CoV-2, care are o evoluție mai scurtă a excreției virale și a simptomatologiei clinice.*

*Dozele folosite au fost cele înregistrate pentru gripă: 1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 7 - 14 zile, administrat oral; au fost propuse și doze mai mari în tratamentul COVID-19 (vezi tabelul 1). Nu este indicat la copii și a fost folosit în China la paciente din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ și întotdeauna asociat cu medicație contraceptivă pe durata tratamentului și minimum 7 zile după oprirea acestuia; bărbaților li s-a recomandat de asemenea utilizarea de metode contraceptive pentru cel puțin o săptămână după încheierea tratamentului cu favipiravir.*

*Favipiravir rămâne o alternativă terapeutică pentru formele ușoare sau medii de COVID-19, în situația în care toate condițiile menționate pentru administrarea în siguranță sunt îndeplinite; beneficiul așteptat este cel de posibilă reducere a duratei simptomatologiei.*

#### **B.1.e. Molnupiravir**

*Molnupiravir este un antiviral oral care după activare este incorporat în ARN-ul viral; acumularea de mai multe astfel de erori în ARN blochează replicarea virală. Există date care susțin un beneficiu în cazul administrării precoce, în primele cinci zile de boală, la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă, reducând semnificativ riscul de agravare și de deces. De asemenea, reduce durata perioadei de replicare virală.*

*Dozele folosite au fost de 800 mg la 12 ore timp de 5 zile, administrat oral. Nu a fost utilizat la copii și nu se administrează la gravide; pe durata tratamentului și cel puțin patru zile după ultima doză administrată la paciente din grupe de vârstă fertilă este necesară utilizarea de mijloace de contracepție.*

#### **B.1.f. Paxlovid**

*Paxlovidul este o asociere a unei substanțe (PF07321332) cu ritonavir; efectul antiviral al PF07321332 se exercită prin inhibarea efectului unei proteaze specifice coronavirusurilor, iar ritonavirul inhibă metabolizarea sa, prelungind timpul de acțiune. Există date care susțin un beneficiu în cazul administrării precoce, în primele cinci zile de boală, la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă, reducând semnificativ riscul de agravare și de deces.*

*Dozele folosite au fost de 300 mg asociat cu 100 mg de ritonavir la fiecare 12 ore pentru 5 zile, administrat oral. Doza de paxlovid se înjumătățește la pacienții cu insuficiență renală medie; la pacienții cu eGFR sub 30 ml/min. și la pacienții cu disfuncție hepatică severă produsul este complet interzis. O problemă importantă este riscul de reacții adverse determinate de medicația concomitentă, întrucât ritonavirul poate modifica dinamica metabolizării ei. Nu există date privind utilizarea la gravide, în timpul lactației, sau la copii și de aceea nu se recomandă prescrierea sa la paciente însărcinate sau din grupe de vârstă fertile.*



În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei. Indicația de elecție este la pacienți cu risc de progresie către forme severe/critice de boală, iar alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de afecțiunile preexistente, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat.

Tabelul 1. Medicație cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durață standard	Reacții adverse frecvente
Remdesivir	200 mg/zi în ziua 1, apoi 100 mg/zi Copii sub 40 kg: 5 mg/kgc/zi în ziua 1, apoi 2,5 mg/kgc/zi	3 zile la pacienți fără necesar de oxigen suplimentar 5 zile la pacienți cu necesar de oxigen suplimentar (10 zile la pacient IOT sau cu ECMO)	Citoliză hepatică Flebite Constipație, greață Afectare renală
Anticorpi monoclonali neutralizanți	Variabil, în funcție de produs (a se vedea textul)	0 administrare	Alergice
Favipiravir	1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore 1.800 mg la 12 ore în prima zi, apoi 800 mg la 12 ore*)	7 zile	Teratogen**) Hiperuricemie (5%***) Diaree (4,8%***)
Molnupiravir	800 mg la 12 ore	5 zile	Tulburări digestive Cefalee Amețeli Posibil teratogen**)
Paxlovid	300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir la 12 ore	5 zile	Diaree, vărsături Mioartralgii, astenie fizică Erupții, inclusiv sindrom Stevens-Johnson

\*) Pentru aceste doze, toxicitatea favipiravir nu este suficient studiată.

\*\*) Se folosește doar împreună cu mijloace de contracepție la pacientele de vârstă fertilă și la pacienții cu capacitate de procreare.

\*\*\*) Rata efectelor adverse provine din studii efectuate cu dozele mai mici.

#### 4. ASPECTE PRIVIND MECANISMUL DE ACȚIUNE ȘI DOVEZILE CLINICE PRIVIND EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU PAXLOVID ÎN COVID-19

##### Mecanism de acțiune

Nirmatrelvir este un inhibitor peptidomimetic al proteazei principale a SARS-CoV-2 (Mpro), numită și proteaza de tip 3C (3CLpro) sau proteaza nsp5. Inhibarea SARS-CoV-2 Mpro face ca proteina să fie incapabilă să proceseze precursorii poliproteici care conduce la împiedicarea replicării virale. Ritonavir inhibă metabolizarea nirmatrelvir mediată de CYP3A, furnizând astfel concentrații plasmatiche crescute de nirmatrelvir.



### Activitate antivirală

Nirmatrelvir a prezentat activitate antivirală împotriva infecției cu SARS-CoV-2 a celulelor epiteliale bronșice umane normale diferențiate (dNHBE), o linie celulară primară de celule epiteliale alveolare pulmonare umane (valoarea de EC50 de 61,8 nM și valoarea EC90 de 181 nM) după 3 zile de expunere la medicament. Nirmatrelvir a avut activitate antivirală a culturii celulare (cu valori EC50 în intervalul nanomolar scăzut  $\leq 3$  ori față de USA-WA1/2020) împotriva variantelor izolate SARS-CoV-2 aparținând Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37) Mu (B.1.621) și Omicron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 și BA.5). Varianta Beta (B.1.351) a fost varianta testată cel mai puțin sensibilă, cu o susceptibilitate redusă de aproximativ 3,7 ori față de varianta izolată USAWA1/2020.

### *Rezistență antivirală în culturile celulare și testele de biochimie*

Reziduurile M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2 cu potențial de asociere cu rezistența la nirmatrelvir au fost identificate utilizând o varietate de metode, inclusiv selecția rezistenței SARS-CoV-2, testarea virusurilor recombinante SARS-CoV-2 cu substituții M<sup>PRO</sup> și teste de biochimie cu substituții recombinante M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2 care conțin aminoacizi. Tabelul 3 indică substituțiile M<sup>PRO</sup> și combinațiile de substituții M<sup>PRO</sup> care au fost observate în cultura celulară în SARS-CoV-2 selectat pentru nirmatrelvir. Substituțiile individuale M<sup>PRO</sup> sunt incluse, indiferent dacă au apărut singure sau în asociere cu alte substituții M<sup>PRO</sup>. A se avea în vedere că substituțiile M<sup>PRO</sup> S301P și T304I se suprapun cu pozițiile P6 și P3 din locul de scindare nsp5/nsp6 poziționat la capătul C-terminal al M<sup>PRO</sup>. Substituțiile din alte locuri de scindare M<sup>PRO</sup> nu au fost asociate cu rezistența la nirmatrelvir în cultura celulară. Semnificația clinică a acestor substituții nu este cunoscută.

### Rebound-ul încărcăturii virale și mutații emergente ca urmare a tratamentului

Au fost observat rebound-uri post-tratament ale ARN viral nazal în Ziua 10 și/sau Ziua 14 într-un subset de participanți la care s-a administrat Paxlovid și placebo în studiul EPIC-HR, independent de simptomele de COVID-19. Incidența rebound-ului viral în EPIC-HR a fost prezentă atât în cazul participanților tratați cu Paxlovid, cât și în cazul celor netratați (placebo), însă incidența a fost mai mare în brațul de tratament cu Paxlovid (6,96% față de 4,08%). Până acum, rebound-urile virale și reaparițiile simptomelor de COVID-19 nu sunt asociate cu o formă mai gravă a bolii sau cu apariția rezistenței.

### Eficacitate clinică

Eficacitatea Paxlovid se bazează pe analiza interimară și analiza finală de susținere a EPIC-HR, un studiu de fază 2/3, randomizat, în regim dublu orb, controlat cu placebo efectuat la participanți adulți simptomatici, nespitalizați cu un diagnostic de infecție SARS-CoV-2 confirmat de laborator. Participanții eligibili au avut vârsta de 18 ani și peste cu cel puțin 1 dintre următorii factori de risc pentru progresia către boala severă: diabet, supraponderabilitate (IMC >



25), boală cronică de plămâni (inclusiv astm), boală cronică a rinichilor, fumător curent, boală imunosupresivă sau tratament imunosupresiv, boală cardiovasculară, hipertensiune arterială, siclemie, tulburări de neurodezvoltare, cancer activ, dependență tehnologică legată de sănătate sau aveau vârsta de 60 de ani sau peste, indiferent de comorbidități. Participanții cu debutul simptomelor de COVID-19 de  $\leq 5$  zile au fost incluși în studiu. Studiul a exclus indivizi cu infecție anterioară cu COVID-19 în antecedente sau vaccinarea.

Participanții au fost randomizați (1:1) pentru a primi Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) sau placebo pe cale orală la fiecare 12 ore timp de 5 zile. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția de participanți cu spitalizare legată de COVID-19 sau deces de orice cauză până în ziua 28. Analiza a fost efectuată pe setul de analiză a intenției de tratament modificate (ITm) (toți participanții tratați cu debutul simptomelor de  $\leq 3$  zile care la momentul inițial nu primiseră și nici nu era de așteptat să primească tratament pentru COVID-19 mAb), setul de analiză ITm1 (toți participanții tratați cu debutul simptomelor de  $\leq 5$  zile care la momentul inițial nu primiseră și nici nu era de așteptat să primească tratament pentru COVID-19 cu mAb terapeutici), și setul de analiză ITm2 (toți participanții tratați cu debutul simptomelor de  $\leq 5$  zile).

În total, 2246 de participanți au fost randomizați pentru a primi fie Paxlovid, fie placebo. La momentul inițial, vârsta medie a fost de 46 ani, cu 13% dintre participanți cu vârsta de 65 ani și mai vârstnici (3% cu vârsta de 75 ani și mai vârstnici); 51% au fost bărbați; 72% au fost albi, 5% au fost negri sau afroamericani, 14% au fost asiatici, 45% au fost hispanici sau latinoamericani; 66% dintre participanți au avut debutul simptomelor la  $\leq 3$  zile înainte de inițierea tratamentului de studiu; 81% au avut un IMC  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> (37% un IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>); 12% au avut diabet zaharat; mai puțin de 1% din populația de studiu a avut imunodeficiență, 47% dintre participanți au fost serologic negativi la momentul inițial și 51% au fost serologic pozitivi. Media (DS) încărcăturii virale la momentul inițial a fost 4,63 log<sub>10</sub> copii/ml (2,87); 26% dintre participanți au avut o încărcătură virală la momentul inițial de  $> 10^7$  (copii/ml); 6,2% dintre participanți fie au primit, fie era de așteptat să primească tratament cu mAb terapeutici pentru COVID-19 la momentul randomizării și au fost excluși din analizele ITm și ITm1. Varianta primară SARS-CoV-2 în ambele brațe de tratament a fost Delta (98%), în mare parte clada 21J (pe baza analizei intermediare).

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între grupele cu Paxlovid și placebo. Determinarea eficacității primare s-a bazat pe o analiză intermediară planificată a 774 de participanți din populația mITT. Reducerea riscului estimat a fost de -6,3% cu IC 95% neajustat de (-9,0%, -3,6%) și un IC 95% de (-10,61%, -2,02%) la ajustarea pentru multiplicitate. Valoarea p pe două fețe a fost  $< 0,0001$ , cu un nivel de semnificație pe două părți de 0,002. Tabelul 4 prezintă rezultatele criteriului final principal în analiza grupei de pacienți ITm1 pentru întregul set de date la terminarea studiului.

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate la adulții nespitalizați cu COVID-19, dozați în interval de 5 zile de la debutul simptomelor, care nu au primit tratament pentru COVID-19 cu mAb la momentul inițial (setul de analiză ITm1)**

	<b>Paxlovid (N=1039)</b>	<b>Placebo (N=1046)</b>
<b>Spitalizare legată de Covid-19 sau deces din orice cauză până în ziua 28</b>		
n (%)	9 (0,9%)	66 (6,3%)
Reducerea față de placebo <sup>a</sup> (ÎI 95%), %	-5,52 (-7,12, -3,92)	
Valoarea p	< 0,0001	
Mortalitatea de orice cauză până în ziua 28, %	0	12 (1,1%)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; COVID-19 = boala Coronavirus 2019; mAb = anticorp monoclonal; ITm1 = intenția de tratament modificată 1 (toți participanții care a fost repartizați aleatoriu la administrarea medicamentului din studiu, care au luat cel puțin 1 doză din medicament din studiu, cu cel puțin 1 vizită după momentul inițial până în Ziua 28 și care la momentul inițial nu au utilizat și nici nu era de așteptat să utilizeze tratament cu mAb împotriva COVID-19 și care au fost tratați ≤ 5 zile după debutul simptomelor de COVID-19).

a. Proporția estimată cumulată de participanți spitalizați sau decese până în ziua 28 a fost calculată pentru fiecare grupă de tratament utilizând metoda Kaplan-Meier, în care participanții fără spitalizare sau status de deces până în ziua 28 au fost cenzurați în momentul întreruperii studiului.

Reducerea riscului estimat a fost de -5.8% cu 95% ÎI de (-7.8%, -3.8%) la participanții cărora li s-a administrat doza în decurs de 3 zile de la debutul simptomatologiei și -4,9% cu 95% IC de (-7,7%, - 2,2%) în subgrupul mITT1 de participanți cărora li s-a administrat doza în > 3 zile de la debutul simptomatologiei. Au fost observate rezultate concordante în analiza finală a grupelor de pacienți ITm și ITm2. În total, 1379 participanți au fost incluși în analiza grupei de pacienți ITm. Ratele evenimentelor au fost 5/697 (0,72%) în grupa cu Paxlovid, și 44/682 (6,45%) în grupa cu placebo.

**Tabelul 5: Progresia COVID-19 (spitalizare sau deces) până în ziua 28 la adulți simptomatici cu risc crescut de progresie spre boală severă; setul de analiză ITm1**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Număr de pacienți	N=1039	N=1046
Serologie negativă	n=487	n=505
Pacienți cu spitalizare sau deces <sup>a</sup> (%)	8 (1,6%)	58 (11,5%)
Proporția estimată pe parcursul a 28 zile [ÎI 95%], %	1,47 (0,70, 3,05)	11,71 (9,18, 14,89)
Reducerea estimată față de placebo (ÎI 95%)	-10,04 (-13,10, -6,98)	
Serologie pozitivă	n=540	n=528
Pacienți cu spitalizare sau deces <sup>a</sup> (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Proporția estimată pe parcursul a 28 zile [ÎI 95%], %	0,19 (0,03, 1,31)	1,52 (0,76, 3,02)
Reducerea estimată față de placebo (ÎI 95%)	-1,34 (-2,45, -0,23)	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; COVID-19=boala Coronavirus 2019; ITm1=intenția de tratament modificată 1 (toți participanții care au fost repartizați aleatoriu la intervenția de studiu, care au luat cel puțin 1 doză din intervenția de studiu, care la momentul inițial nu au primit nici nu era de așteptat să primească tratament cu anticorpi monoclonali terapeutici împotriva COVID-19 și care au fost tratați ≤ 5 zile după debutul simptomelor de COVID-19). Seropozitivitatea a fost definită dacă rezultatele au fost pozitive la un test serologic imunologic specific pentru

anticorpii gazdă fie la proteina virală S sau la proteina virală N. Este prezentată diferența dintre proporțiile din cele 2 grupe de tratament și intervalele lor de încredere 95% pe baza aproximării normale a datelor.

a. Spitalizare legată de COVID-19 sau deces de orice cauză.

Rezultatele de eficacitate pentru ITm1 au fost concordante în cadrul subgrupelor de participanți inclusiv vârstă ( $\geq 65$  ani) și IMC (IMC  $> 25$  și IMC  $> 30$ ) și diabetul.

## 5. PUNCTAJ

*Tabelul nr. 51 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate pentru tratamentul bolilor infecțioase provocate de agenți patogeni ce pot determina epidemii/pandemii cu impact major asupra sănătății publice*

CRITERIU	Nr. de puncte
<b>DCI nouă aprobată în tratamentul bolilor infecțioase epidemice</b>	<b>80</b>

## 6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI NIRMATRELVIRUM+RITONAVIRUM și DC PAXLOVID 150 mg + 100 mg comprimate filmate având indicația „Paxlovid este indicat pentru tratamentul bolii cauzate de coronavirusul 2019 (COVID-19), la adulții care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de evoluție spre o formă severă de COVID-19”, **întrunește punctajul de includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului pentru medicamentul cu DCI NIRMATRELVIRUM+RITONAVIRUM având indicația „Paxlovid este indicat pentru tratamentul bolii cauzate de coronavirusul 2019 (COVID-19), la adulții care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de evoluție spre o formă severă de COVID-19”.





**Referințe bibliografice :**

1. RCP PAXLOVID ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230224158535/anx\\_158535\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230224158535/anx_158535_ro.pdf))
2. Ordinul M.S. Nr. 861/2014, actualizat
3. Ordinul M.S. Nr. 487/2020, actualizat
4. OMS (<https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>)

Raport finalizat la data de 10.04.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**