

Nirmatrelvir / ritonavir y tixagevimab / cilgavimab en COVID-19

▼PAXLOVID® (Pfizer)
▼EVUSHELD® (Astrazeneca)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Fernández Moriano C. Nirmatrelvir / ritonavir (Paxlovid®) y tixagevimab / cilgavimab (Evusheld®) en COVID-19. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(453): 484-494

Paxlovid® es una combinación del nuevo antiviral **nirmatrelvir** y del antirretroviral ya conocido **ritonavir**. El primero actúa como inhibidor peptidomimético potente y selectivo de la proteasa principal del SARS-CoV-2, bloqueando la capacidad del virus de procesar los precursores poliproteicos e impidiendo su replicación; parece que retiene actividad frente a las variantes virales más expandidas. Ritonavir, por su parte, actúa como potenciador farmacocinético: inhibe el metabolismo de nirmatrelvir por las isoenzimas hepáticas CYP3A4 y aumenta sus concentraciones plasmáticas. El medicamento ha recibido la *aprobación condicional* para el **tratamiento de la COVID-19** por vía oral en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a enfermedad grave.

Se ha contrastado adecuadamente en un ensayo pivotal de fase 2/3 (N= 2.246) que el tratamiento, administrado en los primeros 5 días de manifestaciones en pacientes adultos con COVID-19 leve-moderada no vacunados ni convalecientes de la infección y con algún factor de riesgo de empeoramiento (edad avanzada, inmunodepresión o comorbilidades), reduce el riesgo de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa en un 87% respecto a placebo. Con una eficacia consistente en todos los subgrupos de pacientes, y mayor en pacientes seronegativos, presenta un perfil toxicológico benigno (similar a placebo), en que la mayoría de los eventos adversos son leves-moderados; sobresalen por su frecuencia los trastornos del gusto o la diarrea. Se trata, pues, del primer antiviral de uso por vía oral frente a la COVID-19, que incorpora, además, una nueva diana terapéutica en la lucha frente al coronavirus. A pesar de que su evaluación excluyó a pacientes vacunados (la mayoría en España actualmente) y que su uso más allá de los 5 días desde el debut de la enfermedad limita su utilidad clínica, parece que su pauta de fácil cumplimiento y su beneficio-riesgo lo pueden convertir en una herramienta importante en los pacientes más susceptibles.

Por su parte, **Evusheld®** es una asociación de **tixagevimab** y **cilgavimab**, dos nuevos anticuerpos monoclonales humanos recombinantes, con una vida media optimizada, producidos a partir de anticuerpos obtenidos de células B de pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2. Ambos se unen afín, selectiva y simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S: impiden la unión del virus al receptor ECA2 en las células humanas y bloquean la infección. El medicamento ha sido autorizado en dos inyecciones intramusculares independientes para la **profilaxis de la COVID-19** previa a la exposición al SARS-CoV-2 en adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesen ≥ 40 kg.

Su autorización se sustentó en un estudio de fase 3 aún en marcha (N= 5.197), en que el tratamiento en adultos sin COVID-19 ni antecedentes de ella, no vacunados pero con alto riesgo de infección por circunstancias personales o profesionales, o bien con riesgo elevado de respuesta inmune inadecuada a las vacunas (por contraindicación, edad avanzada, inmunodepresión o comorbilidades), demostró una reducción del riesgo de COVID-19 sintomática en un 83% frente a placebo, tras más de 6 meses desde la inyección. No habiéndose registrado ningún caso de enfermedad grave o muerte en el brazo experimental, la eficacia fue independiente de factores como la edad o susceptibilidad de mayor gravedad. Además, con una incidencia de eventos adversos –casi todos leves-moderados– similar a placebo, el medicamento mostró un buen perfil de seguridad en que destacan reacciones locales en la zona de inyección y de hipersensibilidad. Si bien persisten incertidumbres sobre su efectividad frente a la variante ómicron, son los primeros monoclonales anti-proteína S disponibles en España y pueden ser de utilidad en la inmunización pasiva de grupos de riesgo.

Aspectos fisiopatológicos

La enfermedad causada por coronavirus o **COVID-19** –acrónimo derivado del inglés *coronavirus disease 2019* (inicialmente el virus se denominó “2019 novel coronavirus” o “2019-nCoV”)– es una patología infecciosa causada por el virus zoonótico **SARS-CoV-2**. Este virus emergió por primera vez como patógeno humano en China a finales de 2019, cuando en la ciudad de Wuhan las autoridades sanitarias locales informaron de un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida (incluyendo 7 casos graves), con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en esa ciudad. El inicio de los síntomas del primer caso oficialmente reconocido fue el 8 de diciembre de 2019, y el 7 de enero de 2020 las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote al nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, cuya secuencia genética se hizo pública rápidamente, el 12 de enero. Los análisis filogenéticos revelaron posteriormente una relación más estrecha del citado virus con el *coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo* (SARS-CoV; homología en torno al 79%) que con otros coronavirus que infectan a los humanos, incluido el *coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente* (MERS-CoV; en torno al 50%).

Desde entonces, hemos asistido a su rápida expansión –en mayor o menor grado– por la práctica totalidad de países del mundo, debido a su relativamente fácil transmisión persona-persona por vía aérea a través de secreciones respiratorias (gotículas emitidas al toser o estornudar) y aerosoles (generados incluso al hablar). El 11 de marzo de 2020 el brote llegó a ser calificado como **pandemia** por la Organización Mundial de la Salud. En constante evolución microbiológica desde entonces, han apareci-

do distintas variantes virales cuyas mutaciones les han dotado de una capacidad de hacerse predominantes a nivel mundial, como la variante delta o la ómicron.

Desde el punto de vista epidemiológico, las cifras han sido y son constantemente cambiantes. Según datos del **Ministerio de Sanidad**, a día 5 de abril de 2022 (fecha de conclusión de este artículo) se ha registrado de forma oficial el diagnóstico confirmado de 11,57 millones de casos en España en hasta 6 olas epidémicas; de ellos, 2,04 millones han correspondido a personas de ≥ 60 años de edad. En términos de mortalidad, se ha estimado una tasa de letalidad variable entre países, que, en nuestro país, ha rondado el 2,2% hasta la difusión de la variante ómicron. Las autoridades sanitarias han reconocido como causadas por COVID-19 un total de 102.747 fallecimientos. Pese a los intentos de control sin precedentes por los diferentes países, los casos confirmados de infección y fallecimientos por la enfermedad continúan aumentando a nivel mundial, también en España. Se trata, pues, de una pandemia global que ha representado el principal desafío para la salud pública y la estabilidad socioeconómica en muchas décadas; afortunadamente, a partir del inicio de 2022, gracias a la vacunación, se ha controlado sustancialmente la incidencia de patología grave y su letalidad.

El **SARS-CoV-2 (Tabla 1)** es un patógeno nuevo frente al que no existía inmunidad preexistente y todas las personas se encontraban en riesgo de infección, en mayor medida aquellas con mayor riesgo de exposición al virus, como pueden ser los profesionales sanitarios u otros profesionales “de primera línea” en contacto con

muchas personas. Se ha demostrado que, pasada la infección, una proporción amplia de individuos –pero no la totalidad– desarrollan inmunidad protectora en términos de respuesta de anticuerpos neutralizantes y de inmunidad mediada por células T. No obstante, hoy en día aún no se conoce con seguridad en qué medida y durante cuánto tiempo se mantiene esta protección (se cree que puede perdurar más allá de 6 meses).

Hay consenso en la comunidad científica en torno al hecho de que la gran mayoría de infecciones cursan como casos asintomáticos (aspecto fundamental a la hora de tratar de contener la transmisión del virus) o enfermedad levemente sintomática por infección del tracto respiratorio superior, con manifestaciones que pueden asemejarse a las del catarro común, resultando en una completa recuperación clínica de los pacientes en menos de 2 semanas. Sin embargo, la presencia de otras patologías subyacentes tales como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, patologías crónicas respiratorias o renales, obesidad, cáncer y otros estados de inmunodepresión (por ejemplo, pacientes trasplantados) se consideran, junto a una edad avanzada¹, factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad grave y de mortalidad por COVID-19. La OMS estimó que el 80% de las personas infectadas se recuperan sin necesidad de atención hospitalaria, mientras que el 15% desarrolla una enfermedad moderada-grave que sí requiere asistencia especializada, y el 5% necesita cuidados intensivos.

Aunque se ha descrito una amplia variabilidad de presentaciones clínicas de la COVID-19, se acepta que, cuando ésta es sintomática, la forma más común es aquella que se manifiesta

1 La enfermedad grave puede presentarse a todas las edades, pero las tasas de letalidad son particularmente elevadas en personas de > 60 años. Así, en España, la tasa de letalidad en este grupo etario se estima en un 4,7%, incluso después de la campaña de vacunación masiva.

Tabla 1. Aspectos microbiológicos del SARS-CoV-2.

Los coronavirus son un grupo diverso de virus de ARN monocatenario y de sentido positivo, envueltos, que pertenecen a dos subfamilias –*Coronavirinae* y *Torovirinae*– de la familia *Coronaviridae*. Se descubrieron por primera vez en la década de 1960 y se clasifican según sus relaciones filogenéticas y estructura genómica en 4 géneros principales: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Hasta 2019 se conocían 6 coronavirus con capacidad de infectar a humanos: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV.

Encuadrado taxonómicamente en la subfamilia *Betacoronavirus*, el **SARS-CoV-2** es, pues, un virus de ARN monocatenario (+ssRNA, por sus siglas en inglés) y envuelto, de unos 50-200 nm de diámetro cada virión, cuya secuencia genómica de referencia –de las primeras muestras secuenciadas (la variante de Wuhan)– está compuesta por 29.903 nucleótidos y presenta una estructura y orden de los genes similar a otros coronavirus. En dicho genoma, el gen *ORF1ab* codifica una poliproteína que se divide en proteínas no estructurales; tras él, se encuentran una serie de genes que codifican para las 4 proteínas estructurales del virus: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside); de todos ellos, el gen codificante para la proteína S es el más largo, con 3.822 nucleótidos. Aunque aún no está del todo claro su origen, los estudios filogenéticos realizados hasta la fecha sugieren que muy probablemente el SARS-CoV-2 provenga de murciélagos, y que de allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan (Cyranoski, 2020); se planteó que ese animal pudiera ser el pangolín, bien de forma directa o indirecta (a través de otra especie), sin que se haya llegado todavía a una conclusión definitiva.

De entre sus componentes, la **proteína S** o de la espícula (*spike*) del SARS-CoV-2 es la más relevante en la fisiopatología de la enfermedad. A través de ella –concretamente, de la subunidad S1– los viriones se unen a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) de las células hospedadoras humanas, que actúa como receptor principalmente en el tracto respiratorio, permitiendo –mediante la subunidad S2– la posterior fusión con la membrana celular (en un proceso en que también participa la proteasa celular TMPRSS2). La proteína S es una proteína trimérica de fusión (clase I) que existe en una conformación metaestable de prefusión antes de unirse a la célula diana, y contiene también un sitio de escisión polibásico, característica típicamente relacionada con un aumento de la patogenicidad y la transmisibilidad en otros virus. Por todo ello, se considera el antígeno más relevante en el desarrollo de vacunas, habiéndose probado que los anticuerpos dirigidos contra ella neutralizan el virus y provocan una respuesta inmunitaria que previene la infección en animales (Hoffman *et al.*, 2020).

Además, todos los coronavirus, incluido el SARS-CoV-2, codifican para dos proteasas necesarias para el procesamiento de las poliproteínas pp1a y pp1ab. La proteasa principal 3CL o 3CLike (quimiotripsina-like) da lugar a la formación de las proteínas nsp11/16, y se ha constituido como una de las posibles dianas terapéuticas para el desarrollo de antivirales frente al virus por su secuencia y estructura altamente conservada entre todos los coronavirus.

manifiesta con disnea y fallo respiratorio agudo –suele requerir ventilación mecánica– y es susceptible de conducir hasta la insuficiencia multiorgánica y la muerte. Por otro lado, además de las secuelas respiratorias, la COVID-19 se ha relacionado con secuelas cardiovascular (entre otras, daño miocárdico, arritmias, insuficiencia cardíaca y eventos tromboembólicos, incluyendo ictus isquémico), daño renal agudo (que puede hacer necesario un trasplante o diálisis) o complicaciones neurológicas (por ejemplo, encefalopatía). E incluso se ha descrito una entidad de COVID-19 de larga duración o COVID persistente, con manifestaciones variables cronificadas en el tiempo.

Inicialmente se estimó que la mediana del periodo de incubación tras la infección inicial era de 4 o 5 días hasta el desarrollo de los síntomas, si bien la mayoría de los pacientes sintomáticos experimentan síntomas entre los 2 y los 7 días posteriores a la infección, y prácticamente todos antes del día 12. Los pacientes con enfermedad grave o crítica pueden tardar una media de 3 a 6 semanas en recuperarse, habiéndose descrito, en los casos de fallecidos, un tiempo variable desde el inicio de los síntomas hasta la muerte entre 2 y 8 semanas. Un tiempo elevado de protombina o niveles anormalmente altos de proteína C reactiva son algunos de los biomarcadores que se han relacionado con la mayor gravedad de la enfermedad al ingreso hospitalario y con la necesidad de ingreso en UCI.

En una amplia mayoría de las situaciones clínicas, y preferiblemente a los pocos días de la exposición (cuando debutan los síntomas), para el diagnóstico definitivo de infección activa por SARS-CoV-2 se emplea como método de referencia o *gold standard* la técnica molecular denominada reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR), basada en la detección del ARN viral; la práctica general implica la toma de muestras mediante un hisopo o torunda en las fosas nasales, aunque también puede hacerse en la mucosa bucofaringea e incluso se emplean

con tos y fiebre, y la radiografía de tórax muestra opacidades “en vidrio esmerilado” o sombras irregulares, posiblemente de forma bilateral. Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados (en orden de mayor a menor frecuencia), variables con el tiempo, incluyen: fiebre, tos seca, dificultad para respirar, fatiga, mialgias, náuseas/vómitos o diarrea, dolor de cabeza, debilidad y rinorrea. La anosmia –pérdida del olfato– o la ageusia –pérdida del gusto– pueden ser la única manifestación en aproximadamente el 3% de las personas que padecen COVID-19; esto era especialmente aplicable para la variante viral

delta. En este sentido, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. llegaron a definir la enfermedad como la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, tos de nueva aparición o aumentada, falta de aire nueva o aumentada, escalofríos, dolor muscular nuevo o aumentado, pérdida del gusto u olfato, dolor de garganta, diarrea, vómitos, fatiga, cefalea, congestión o secreción nasal y/o náuseas.

La progresión de la patología puede conducir a una de las mayores complicaciones, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que se

muestras de saliva. Sin embargo, la capacidad de esta técnica para determinar la duración de la infectividad de los pacientes es muy limitada.

No obstante, todo lo anterior aplica en menor medida a la variante ómicron del SARS-CoV-2 que actualmente domina en Europa, y a su linaje Ba.2 u “ómicron silenciosa”, en creciente expansión a nivel internacional. La aparición de esta variante en el último trimestre del año 2021 y su rápida generalización han supuesto desde entonces un cambio importante en la epidemiología de la COVID-19, conducente, por ejemplo, a la generalización de los test de antígenos de autodiagnóstico como prueba más extendida para la detección del virus o a la actual *gripalización* de la enfermedad, con una relajación parcial de las medidas preventivas y de vigilancia epidemiológica que han imperado en los últimos meses. Esto es debido a que la variante ómicron incorporó –gracias a sus mutaciones, sobre todo en la proteína S del virus– frente a otras variantes anteriormente predominantes (como alfa o delta) una mayor capacidad de escape a la inmunoprotección inducida por la infección natural con otras variantes o por vacunas y un notable aumento de la transmisibilidad, pero también una menor gravedad de los casos.

Desde el punto de vista de la **terapia**, el manejo de la COVID-19 se ha desarrollado por completo desde mediados del año 2020 y durante 2021 y 2022, a medida que ha ido avanzando el conocimiento biomédico sobre el virus y la patología, tal y como se ha venido comentando en detalle en números previos de *Panorama Actual del Medicamento*. Se recomienda consultar la revisión monográfica (Fernández-Moriano, 2021a) y los distintos artículos publicados a este respecto.

Desde un principio, fueron numerosos los fármacos potencialmente candidatos que se investigaron en ensayos clínicos y para los cuales se ha descartado la eficacia terapéutica (por ejemplo, hidroxicloroquina, azitro-

micina o lopinavir/ritonavir). Los dos primeros fármacos autorizados en la UE para el tratamiento de la COVID-19 grave –pacientes que requieren terapia de oxígeno suplementaria– fueron el antiviral **remdesivir** y el corticosteroide **dexametasona**, los cuales han probado su capacidad de reducir significativamente el tiempo hasta la recuperación clínica y la mortalidad, respectivamente, en determinados subgrupos de pacientes. También se ha demostrado el beneficio sobre la mortalidad de **tocilizumab** en pacientes con enfermedad grave, fundamentado en sus propiedades antiinflamatorias, que atenuarían el proceso hiperinflamatorio a nivel pulmonar.

En todo caso, el tratamiento de los casos graves de COVID-19 a nivel hospitalario ha recurrido frecuentemente, además de al tratamiento sintomático de soporte (fluidoterapia, oxígeno, antitérmicos, antibióticos, etc.), al uso *off label* e incluso al uso *compasivo* de otras opciones terapéuticas, entre las que sobresalen: plasma hiperinmune procedente de pacientes que han superado la enfermedad (para el cual ya se ha descartado su utilidad en casos graves), de inmunoglobulinas específicas, estatinas, otros corticoides antiinflamatorios o agentes inmunomoduladores dirigidos (como el inhibidor de enzimas JAK bari-citinib) y anticoagulantes.

De estas terapias, algunas han sido autorizadas en la UE y otras continúan en investigación, habiendo mostrado un impacto variable sobre la gravedad y duración de la COVID-19 según el estadio de la infección y las manifestaciones clínicas. En la actualidad, además de los fármacos que se comentarán en detalle en este artículo, están autorizados para su uso frente a COVID-19 los siguientes:

- Remdesivir.
- Dexametasona.
- Tocilizumab.
- Anakinra.

- Regdanvimab, casirivimab e imdevimab, y sotrovimab: monoclonales diseñados frente a la proteína S del virus. A diferencia de los anteriores, estos se indican en casos leves o moderados en pacientes que tienen un especial riesgo de empeoramiento y hospitalización.

En resumen, el tratamiento de la COVID-19 ha mejorado con la experiencia clínica y aún hay cantidad de ensayos en marcha con diversos fármacos, algunos de los cuales han mostrado resultados preliminares prometedores (plitidepsina, sarilumab, etc.). Pero la pandemia sigue vigente y continúa existiendo una necesidad médica urgente y no cubierta para conseguir medicamentos más fácilmente accesibles o, por ejemplo, de uso por vía oral en el ámbito ambulatorio.

Sea como fuere, el gran progreso de la lucha contra el SARS-CoV-2 ha venido determinado por el desarrollo de una prevención farmacológica efectiva y segura mediante **vacunas**. Se encuentran autorizadas en la UE 5 vacunas: 2 a base de ARNm (Comirnaty® y Spikevax®), otras 2 basadas en vectores adenovirales (Vaxzevria® y COVID-19 Vaccine Janssen®) y la más reciente a base de proteínas recombinantes (Nuvaxovid®, de Novavax, aún no disponible en España). Estos medicamentos, analizados ampliamente en números anteriores de *Panorama*, han comportado un amplio grado de innovación farmacoterapéutica –sobre todo, las de ARNm (Fernández-Moriano, 2021b)– y han abierto la puerta a la esperanza de la erradicación de la pandemia y la vuelta a una vida sin restricciones sociales.

Acción y mecanismo

Paxlovid® es una combinación del nuevo PF-07321332 o **nirmatrelvir** y del ya conocido antirretroviral **ritonavir**. El primero es el fármaco realmente activo como antiviral: actúa como inhibidor peptidomimético potente y selectivo de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), también conocida como proteasa 3CL o nsp5, de modo que bloquea la capacidad del virus de procesar los precursores poliproteicos e impide su replicación, necesaria para seguir infectando células humanas. Ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH, se incluye en el medicamento por su capacidad para inhibir las isoenzimas metabolizadoras hepáticas CYP3A4, bloqueando así la degradación de nirmatrelvir y aumentando sus concentraciones plasmáticas. El medicamento ha recibido la aprobación condicional para el tratamiento por vía oral de la COVID-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a enfermedad grave; debe iniciarse el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas, coincidiendo con la fase replicativa más intensa del virus.

En la investigación preclínica, nirmatrelvir demostró una actividad antiviral potente frente al SARS-CoV-2 en un modelo celular de epitelio alveolar humano, con una CE50 de 61,8 nM tras 3 días de exposición. De modo interesante, el fármaco mostró valores de CE50 en el rango nanomolar frente a aislados de SARS-CoV-2 de diversas variantes (alfa, gamma, delta, lambda, mu y ómicron), del orden de ≤ 3 veces menor en comparación con la variante viral original (de Wuhan), lo cual puede comprenderse por la similitud estructural de la proteasa 3CL en toda la familia *Coronaviridae*; en cambio, la variante beta fue la más resistente, con una reducción en la susceptibilidad de > 3 veces. Pero por ahora no se tiene información

concluyente sobre la resistencia del virus a nirmatrelvir, pues no se han completado los estudios preclínicos ni clínicos. Solo está disponible un ensayo *in vitro* con la proteasa del virus de la hepatitis murina, que demostró una reducción de hasta 5 veces en la susceptibilidad al fármaco de virus mutantes con 5 mutaciones en la proteína, pero no se conoce la relevancia de tal hallazgo para el nuevo coronavirus (AEMPS, 2022b).

Además, se realizaron dos estudios *in vivo* que probaron la relevante actividad antiviral de nirmatrelvir en modelos murinos infectados con un SARS-CoV-2 modificado para infectar al ratón. La administración por vía oral del fármaco dos veces al día (300 o 1.000 mg/kg), iniciada 4 o 12 h tras la inoculación del virus, demostró que los animales que recibían el fármaco tenían una mayor reducción de los niveles virales en pulmón y mejoraban los indicadores de enfermedad –pérdida de peso y patología pulmonar– en comparación con aquellos tratados con placebo (EMA, 2022).

Por su parte, **Evusheld®** consiste en una asociación de **tixagevimab** y **cilgavimab**, dos anticuerpos monoclonales humanos recombinantes de larga vida media, optimizados a partir de anticuerpos obtenidos de células B de pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2. Ambos fármacos se unen simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) de la proteína S o de la espícula: así, impiden la unión del RBD, y por extensión del virus, al receptor ECA2 de las células humanas, y bloquean la infección celular. El medicamento ha sido autorizado para su uso por vía intramuscular en la profilaxis de la COVID-19 previa a la exposición al SARS-CoV-2 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg.

Los estudios preclínicos han probado que tixagevimab, cilgavimab y su combinación se unen a la proteína S con valores de constante de disociación en el equilibrio en el rango picomolar (KD de 2,8, 13,0 y 13,7 pM, respectivamente); de igual modo, bloquearon la unión del RBD al receptor humano ECA2 con valores de CI50 de 0,32, 0,53 y 0,43 nM, respectivamente. Todo ello demuestra una alta afinidad por su epítipo diana y una alta capacidad de bloquear su interacción con el receptor celular y, con ello, la entrada del virus. Adicionalmente, en un modelo celular epitelial, tixagevimab, cilgavimab y su combinación neutralizaron el SARS-CoV-2 con valores de CE50 de 60,7, 211,5 y 65,9 pM, respectivamente; tales valores *in vitro* se correlacionan con concentraciones séricas *in vivo* clínicamente eficaces del medicamento.

En relación con las resistencias virales, los estudios de neutralización permitieron confirmar que tixagevimab y cilgavimab en combinación retienen la actividad de neutralización completa o casi completa frente a cepas de pseudovirus y/o virus vivos del SARS-CoV-2 que portan las mutaciones de la proteína S identificadas en las variantes alfa, beta, gamma, delta y ómicron; mantuvieron la actividad frente a todos los pseudovirus probados con sustituciones individuales de la espícula que se habían relacionado con escape a la neutralización de otros anticuerpos monoclonales dirigidos al RBD. En cambio, cuando se probaron por separado ambos fármacos, se vio que sí se reducía la susceptibilidad de algunas variantes.

Otros ensayos que emplearon partículas tipo virus (VLP, por sus siglas en inglés) con expresión de la proteína S de la variante ómicron y alguno de sus linajes mostraron una susceptibilidad reducida a tixagevimab y cilgavimab en combinación, por lo

que en la actualidad se está tratando de dilucidar cómo esas pequeñas reducciones de actividad se correlacionan con resultados clínicos (AEMPS, 2022a; Touret *et al.*, 2022). Conviene recordar que la variante ómicron no circulaba durante los ensayos clínicos de Evusheld® y que los datos de secuenciación viral solo estuvieron disponibles para una escasa propor-

ción de los participantes. Se cree posible que las variantes asociadas a una resistencia a ambos fármacos en asociación puedan tener resistencia cruzada con otros anticuerpos monoclonales dirigidos al RBD del SARS-CoV-2.

Desde el punto de vista farmacodinámico, en los estudios clínicos se

puso de manifiesto que una sola dosis intramuscular de 150 mg de tixagevimab y otra de 150 mg de cilgavimab inducían niveles de anticuerpos neutralizantes a los 7, 28 y 57 días después que eran notablemente más elevados (16, 22 y 17 veces, respectivamente) que los medidos en plasma de pacientes convalecientes con COVID-19.

Aspectos moleculares

El principio activo de Paxlovid®, **nirmatrelvir**, tiene como nombre químico el de (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamida, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$ y un peso molecular de 499,54 g/mol. Con una estructura péptidomimética que “engaña” a la proteasa del virus (Figura 1), se presenta como un polvo cristalino no higroscópico, de color blanco a pálido, con escasa solubilidad en agua y en medios acuosos con pH 2-7. La molécula incluye 6 estereocentros, pudiendo, por tanto, existir 32 estereoisómeros, si bien el dominio azabicyclohexano solo puede existir en una configuración.

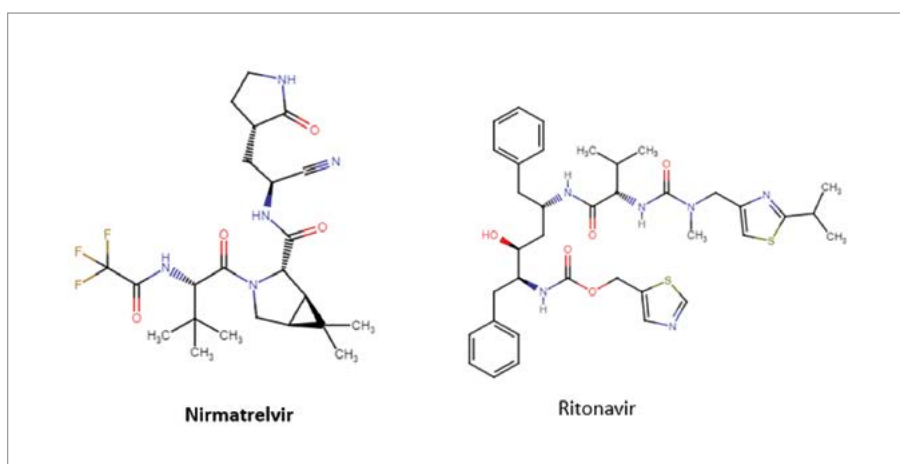
Se ha descrito que los residuos aminoácidos críticos en las interacciones para la unión enzima-inhibidor están bien conservados (frecuencia de mutaciones < 0,03%) en la familia de coronavirus: concretamente son 6 los residuos de la proteasa (Cys145, Gly143, Glu166, His163, Phe140, His164) principalmente implicados en esa unión de nirmatrelvir mediante enlaces covalentes o puentes de hidrógeno, aunque se han identificado otros 7 residuos que podrían estar adicionalmente involucrados.

Por su parte, **ritonavir** es un antirretroviral autorizado desde hace más de dos décadas que tiene por nombre químico el de tiazol-5-il-metil[(1S,2S,4S)-1-

benzil-2-hidroxi-4-[[[(2S)-3-metil-2-[[metil[[2-(1-metiletil)thiazol-4-il]metil] carbamoil] amino] butanoil] amino]-5-fenilpentil]carbamato; presenta la fórmula $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ y tiene un peso molecular de 720,94 g/mol. Ritonavir se presenta como un polvo cristalino no higroscópico, de color blanco o blanquecino, prácticamente insoluble en agua, escasamente soluble en acetonitrilo y ampliamente soluble en metanol. La molécula exhibe isomería por contener 4 centros quirales introducidos selectivamente en el proceso de síntesis (EMA, 2022).

En la composición de Evusheld®, **tixagevimab** y **cilgavimab** son dos anticuerpos monoclonales humanos de tipo IgG_{1k} que derivan de células B de pacientes convalecientes con infección por SARS-CoV-2, y que son producidos en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante la tecnología del ADN recombinante.

Figura 1. Estructuras químicas de nirmatrelvir y ritonavir, principios activos de Paxlovid®.



Sus moléculas han sido optimizadas posteriormente a su aislamiento con sustituciones de aminoácidos en las regiones Fc a fin de prolongar la semivida del anticuerpo y para reducir su función efectora y el posible riesgo de enfermedad incrementada dependiente de anticuerpos. En ausencia de publicación del EPAR de la EMA para este medicamento, no se conocen más especificidades de estas proteínas terapéuticas.

Eficacia y seguridad clínicas

NIRMATRELVIR / RITONAVIR

La eficacia y seguridad clínicas de la asociación del nuevo nirmatrelvir con ritonavir (en adelante, N+R) han sido adecuadamente contrastadas en el análisis intermedio y final del estudio clínico EPIC-HR (acrónimo del inglés *Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High Risk Patients*), un ensayo de fase 2/3 con diseño aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, que incluyó un total de 2.246 pacientes adultos sintomáticos no hospitalizados, con diagnóstico microbiológico confirmado de COVID-19 y no más de 5 días de evolución de las manifestaciones. Estos fueron asignados al azar (1:1) para recibir la nueva combinación de fármacos (300 mg nirmatrelvir/ 100 mg ritonavir) o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Los participantes debían de presentar al menos uno de los factores de riesgo de evolución a patología grave: edad ≥ 60 años, diabetes, cáncer, sobrepeso, enfermedad pulmonar, cardiovascular o renal crónicas, fumador en activo, inmunosupresión por enfermedad o farmacoterapia, anemia de células falciformes, trastornos del desarrollo neurológico o dependencia médica de soporte tecnológico. Pero se excluyeron aquellas personas con antecedentes de COVID-19 o vacunación frente a esa enfermedad.

Las características demográficas y clínicas basales estaban bien balanceadas entre los brazos de estudio. Sobresalen las siguientes: la media de edad era de 46 años (solo un 13% de participantes tenía ≥ 65), el 51% eran hombres, el 72% de raza blanca, dos tercios de los participantes presentaban síntomas de ≤ 3 días de duración antes del tratamiento, un 81% tenía un IMC > 25 kg/m² (37% eran obesos), un 12% tenía diabetes mellitus, solo $< 1\%$ tenía inmunodeficiencia y el 47% tuvo

serología negativa al inicio (51% tuvo serología positiva). Es preciso destacar que la variante principal del SARS-CoV-2 en el estudio fue delta (98%).

El análisis por intención de tratar modificado (Hammond *et al.*, 2022), que excluyó a los participantes que habían recibido tratamiento anti-COVID-19 con anticuerpos monoclonales o iban a recibirlo (6%), diferenció entre el grupo de pacientes que fueron tratados antes de los 3 días desde el inicio de los síntomas y el global de los participantes que se trataron en los primeros 5 días. Se valoró como variable principal de eficacia la proporción de participantes hospitalizados por COVID-19 o fallecidos por cualquier causa hasta el día 28.

El análisis final reveló que la reducción relativa a placebo del riesgo de hospitalización por COVID-19 o muerte era de **-5,6 puntos porcentuales** (IC_{95%} -7,21 a -4,03; $p < 0,0001$), habiéndose registrado 8 eventos (0,8% del total) en el brazo de la combinación N+R ($n = 1.039$) y 66 eventos (6,3%) en el grupo placebo ($n = 1.046$); en concreto, hubo 0 muertes con N+R frente a 12 muertes (1,1%) con placebo. Así, se estimó una **reducción del riesgo** de hospitalización o muerte del **87%** con el nuevo medicamento. Los resultados de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos de mayor edad (≥ 65 años) o con sobrepeso/obesidad y diabetes.

Se vieron ciertas diferencias entre quienes recibían el tratamiento dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas (reducción de riesgo estimada de -5,8 puntos porcentuales; IC_{95%} -7,8 a -3,8) respecto a los que fueron tratados más tarde pero siempre en los 5 primeros días (reducción de riesgo de -5,2 puntos porcentuales; IC_{95%} -7,9 a -2,5). El beneficio con la terapia antiviral, pues, parece ligeramente mayor en los primeros ($n =$

1.379), habiéndose registrado eventos en un 0,72% de los participantes tratados con N+R (5/697) frente al 6,45% (44/682) en el grupo placebo. De igual modo, en el conjunto de pacientes tratados en los primeros 5 días, el beneficio con el tratamiento con N+R fue significativamente mayor en aquellos que presentaban serología negativa al inicio, entre quienes la reducción relativa a placebo del riesgo de hospitalización o muerte alcanzó una reducción de -10,3 puntos porcentuales (IC_{95%} -13,3 a -7,2; $p < 0,0001$), notificándose eventos para el 1,4% de los pacientes en el brazo experimental (7/487) frente a un 11,5% (58/505) en el grupo control. Por contra, la reducción relativa del riesgo entre los pacientes con serología basal positiva fue notablemente menor: se quedó en -1,34 puntos porcentuales (IC_{95%} -2,5 a -0,2; $p = 0,018$).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la combinación N+R en la pauta autorizada parece un tratamiento bien tolerado, con un perfil toxicológico relativamente benigno. Así, la tasa de eventos adversos que emergen durante el tratamiento es muy similar, e incluso más baja, a la descrita con placebo (22,6% vs. 23,9%). En su mayoría son eventos adversos leves-moderados en severidad, sin una incidencia importante de eventos de grado ≥ 3 (4,1% vs. 8,3% con placebo). Las reacciones adversas más comunes durante el tratamiento (≤ 5 días de duración) y hasta 34 días después fueron: disgeusia o trastornos del gusto (5,6% vs. 0,3% con placebo), diarrea (3,1% vs. 1,6%), cefalea (1,4% vs. 1,3%) y vómitos (1,1% vs. 0,8%). Todos estos eventos adversos ya habían sido descritos con ritonavir en monoterapia.

El riesgo de interacciones con otros tratamientos concomitantes es un factor importante a la hora del manejo de la nueva asociación: el efecto de ritonavir como inhibidor del CYP3A

(precisamente por esa capacidad se emplea como potenciador farmacocinético de nirmatrelvir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados principalmente por esa vía, y dar lugar a posibles acontecimientos graves. Por ello se contraindica su administración con fármacos tan comunes como amiodarona, diazepam, rifampicina, simvastatina o sildenafil, entre otros (se recomienda revisar la ficha técnica del medicamento para estudiar las numerosas interacciones potenciales).

TIXAGEVIMAB / CILGAVIMAB

Por otro lado, la seguridad y eficacia de la combinación de **tixagevimab** y **cilgavimab** (en adelante, T+C) como profilaxis pre-exposición de enfermedad sintomática se han confirmado en un amplio estudio pivotal de fase 3 aún en marcha (PROVENT), con diseño aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, que incluyó participantes adultos sin COVID-19 (PCR negativa) considerados de alto riesgo de respuesta inadecuada a la inmunización mediante vacunas (por intolerancia/contraindicación, inmunodepresión, edad ≥ 60 años o comorbilidades) o bien con riesgo elevado de infección por SARS-CoV-2 por su ubicación o circunstancias personales/profesionales². Los participantes fueron asignados al azar (2:1) a recibir por vía intramuscular bien la nueva combinación (150 mg tixagevimab y 150 mg cilgavimab) o bien placebo en dos inyecciones separadas. Se excluyeron del estudio personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 o con positividad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (vacunados o con otro tratamiento preventivo).

De nuevo, las características demográficas y clínicas en el momento basal estuvieron bien balanceadas entre los

dos brazos. Cabe destacar lo siguiente: la mediana de edad fue de 57 años (24% con ≥ 65), 54% eran hombres, un 73% de raza blanca y un 78% tenían comorbilidades u otras características de mayor riesgo de enfermedad grave (42% obesidad, 14% diabetes, 8% patología cardiovascular, 7% cáncer o antecedentes, entre otras). En el momento en que se desarrolló el ensayo clínico no circulaba la variante ómicron del SARS-CoV-2.

El análisis primario de eficacia incluyó un total de 5.197 participantes, 3.441 de los cuales recibieron T+C y 1.731 que recibieron placebo. Con una mediana de seguimiento de 83 días desde la administración (algo menos de 3 meses), se verificaron 8 eventos de COVID-19 sintomática confirmada por PCR antes del día 183 –variable principal– en el brazo experimental (0,2%; n= 3.441), frente a 17 eventos (1,0%; n= 1.731) en el grupo placebo. Estos datos se tradujeron en una reducción significativa del riesgo relativo del 77% (IC_{95%} 46-90). Esa eficacia de T+C fue consistente en todos los subgrupos de pacientes predefinidos, con independencia de factores como edad, género, raza, comorbilidades u otras características potencialmente asociadas con una mayor gravedad. De modo interesante, entre los sujetos tratados con T+C no se confirmó ningún caso de COVID-19 grave-crítica (esto es, PCR positiva para SARS-CoV-2 y asociación con neumonía o hipoxemia y una puntuación alta en la escala clínica de la OMS), frente a 1 caso en el grupo placebo.

Una actualización posterior de los datos mediante un análisis *post-hoc* tras una mediana de seguimiento global de 6,5 meses confirmó una eficacia incluso mayor del tratamiento experimental. Así, la **reducción del riesgo de COVID-19 sintomática** con T+C frente a placebo fue **del 83%** (IC_{95%} 66-91), habiéndose confirmado 11 eventos en el grupo de T+C (0,3%; n= 3.441) y 31

eventos entre los tratados con placebo (1,8%; n= 1.731); nuevamente, no hubo ningún caso grave/crítico de COVID-19 o de muerte relacionada con la COVID-19 en el brazo experimental, frente a 5 y 2 eventos, respectivamente, en el grupo placebo. Si se incluyen los datos de los 25 participantes que tuvieron una PCR positiva para SARS-CoV-2 al inicio, la reducción del riesgo de enfermedad sintomática positiva por PCR se mantuvo en el 78% (tasas de incidencia de 0,4% en el grupo de T+C y de 1,8% con placebo).

Es preciso señalar que el estudio sigue activo (se prevé su finalización en junio de 2022), aunque sin incluir nuevos participantes. Por tanto, dado que los datos clínicos se recolectaron antes de la expansión de la variante ómicron predominante a nivel mundial, su extrapolación en la situación actual queda en entredicho. Los estudios de laboratorio han demostrado que el medicamento mantiene su actividad neutralizante frente a dicha variante –el linaje BA.1 puede ser menos sensible a la combinación T+C que el linaje BA.2 u “ómicron silenciosa”–, pero disminuye en comparación a la que tenían frente a cepas originales y a delta (MS, 2022). La EMA evaluará la información que vaya estando disponible al respecto para aconsejar sobre el uso de este medicamento y su pauta posológica óptima frente a variantes emergentes que pudieran ser más o menos susceptibles.

Por último, el **perfil toxicológico** de la combinación T+C en profilaxis ha sido adecuadamente caracterizado por datos de un total de 4.210 participantes adultos que han recibido la pauta autorizada por vía intramuscular en ensayos de fase 3. Con un seguimiento medio de 3 meses, la incidencia de eventos adversos con en el grupo de T+C fue similar a la descrita con placebo (35,3% vs. 34,2%); la gran mayoría fueron leves (73%) o moderados (24%) en severidad, pues solo el 1% de eventos se conside-

2 Se consideraron sujetos de alto riesgo de infección, por ejemplo, los profesionales sanitarios (incluidos los trabajadores de centros de larga estancia), trabajadores en contextos industriales de alto riesgo o que viven en proximidad de alta densidad, incluidos los estudiantes en residencias e instalaciones militares.

raron graves en ambos grupos. El perfil de seguridad se mantuvo similar a los 6 meses de seguimiento. La reactogenicidad observada fue principalmente local y las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia fueron: reacciones en la zona de inyección

como eritema, prurito e induración (1,3%) e hipersensibilidad (1,0%, sobre todo erupción cutánea y urticaria); con menor frecuencia se describieron otras reacciones inespecíficas relacionadas con la inyección, tales como cefalea, escalofríos, fatiga o tos.

La tasa de aparición de anticuerpos antifármaco es baja (1,3%) y no parece que tenga impacto sobre la eficacia o la seguridad.

Aspectos innovadores

Paxlovid® es una combinación del nuevo antiviral nirmatrelvir y del antirretroviral ya conocido ritonavir. El primero actúa como inhibidor peptidomimético potente y selectivo de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro o 3CL), bloqueando la capacidad del virus de procesar los precursores poliproteicos e impidiendo su replicación, necesaria para seguir infectando células humanas; parece que mantiene actividad antiviral relevante frente a las variantes virales más expandidas. Ritonavir, por su parte, actúa como potenciador farmacocinético: al inhibir las isoenzimas metabolizadoras hepáticas CYP3A4, bloquea la degradación y aumenta las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir. El medicamento ha recibido la *aprobación condicional* para el **tratamiento** por vía oral **de la COVID-19** en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a enfermedad grave.

El ensayo clínico pivotal de fase 2/3 EPIC-HR, de adecuado diseño (aleatorizado, doble ciego y controlado), aleatorizó a 2.246 adultos no hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 leve-moderada, de un máximo de 5 días de evolución de los síntomas, no vacunados ni convalecientes de la infección y con algún factor de riesgo de empeoramiento (edad avanzada, inmunodepresión o comorbilidades). Los resultados revelan que la nueva combinación mejoró notablemente la frecuencia de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa en comparación con placebo en los primeros 28 días: se verificaron 8 eventos (0,8%) en el brazo experimental y 66 (6,3%) en el grupo control, lo

que se tradujo en una **reducción del riesgo de hospitalización o muerte del 87%** (-5,6 puntos porcentuales).

La eficacia fue consistente en todos los subgrupos de pacientes, con independencia de la edad o comorbilidades. De modo interesante, se vio que se beneficiaban del nuevo tratamiento en mayor medida los pacientes que tenían una serología negativa al inicio, en quienes la reducción del riesgo relativo frente a placebo fue de -10,3 puntos porcentuales (eventos en el 1,4% vs. 11,5% con placebo), en comparación con los que tenían una serología basal positiva (reducción del riesgo de solo -1,3 puntos porcentuales). La tendencia también fue más favorable si el tratamiento se recibía en los primeros 3 días tras el inicio de los síntomas (reducción de riesgo estimada de -5,8 puntos porcentuales frente a placebo) en comparación con los que lo recibían más tarde, pero siempre antes de los 5 primeros días (-5,2 puntos porcentuales).

El perfil toxicológico del medicamento es benigno, con una tasa de eventos adversos (23%) incluso inferior a placebo. La mayoría de ellos eran leves-moderados (solo 4% fueron de grado ≥ 3), destacando por su frecuencia durante y después del tratamiento las siguientes reacciones adversas: trastornos del gusto (5,6%), diarrea (3,1%), cefalea (1,4%) y vómitos (1,1%). Estos ya habían sido descritos con ritonavir en monoterapia, por lo que parece que nirmatrelvir es bien tolerado. Se debe tener en cuenta el potencial de interacciones farmacológicas descrito para ritonavir, que puede complicar el manejo de pacientes polimedicados.

Así pues, con una buena tolerabilidad, el nuevo medicamento incorpora varios aspectos innovadores: se trata del primer antiviral de uso por vía oral para tratar la COVID-19 y nirmatrelvir actúa frente a una nueva diana terapéutica en la lucha frente al SARS-CoV-2. Las limitaciones para su posicionamiento se refieren al hecho de que el estudio pivotal excluyó a pacientes vacunados (la amplia mayoría de la población en nuestro país en estos momentos), que el mayor beneficio se vio en pacientes seronegativos y que la ventana de oportunidad para el tratamiento -5 días desde el debut de los síntomas- requiere que se haga un diagnóstico temprano y se facilite el acceso al medicamento (por ejemplo, a través de su prescripción en atención primaria y su disponibilidad en farmacias comunitarias). El estado de "aprobación condicional" supone que las agencias reguladoras esperan obtener más información para esclarecer el perfil beneficio-riesgo de esta nueva combinación de fármacos (por ejemplo, en la mayoría de personas seropositivas), pero parece que, con una pauta de fácil cumplimiento, puede ser una herramienta importante en la lucha antiviral en los pacientes más susceptibles.

Por su parte, Evusheld® es una asociación de **tixagevimab** y **cilgavimab**, dos nuevos monoclonales humanos recombinantes, optimizados -para tener una vida media más larga- a partir de anticuerpos obtenidos de células B de pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2. Ambos fármacos se unen afin, selectiva y simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteí-

na S: impiden la unión del RBD, y por extensión del virus, al receptor ECA2 en las células humanas, y bloquean la infección celular. El medicamento ha sido autorizado para su uso por vía intramuscular en dos inyecciones independientes en la **profilaxis de la COVID-19** previa a la exposición al SARS-CoV-2 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg.

Su autorización se sustentó en el ensayo pivotal de fase 3 PROVENT (con diseño aleatorizado 2:1, doble ciego y controlado por placebo), aún en marcha, que ha incluido un total de 5.197 participantes adultos sin COVID-19 (PCR negativa) ni antecedentes de ella, no vacunados previamente y que se consideraron de alto riesgo de infección por el virus por sus circunstancias personales o profesionales, o con riesgo alto de tener una respuesta inmune inadecuada a las vacunas por contraindicación, edad avanzada, inmunodepresión o comorbilidades. Tras una mediana de seguimiento de más de 6 meses, se ha evidenciado que el tratamiento con el nuevo medicamento **reduce el riesgo de COVID-19 sintomática en un**

83% en comparación con placebo: se registraron 11 eventos de enfermedad en el brazo experimental (0,3%) frente a 33 eventos en el grupo control (1,8%). No hubo ningún caso de COVID-19 grave ni de muerte entre los tratados con la combinación de fármacos, cuya eficacia se corroboró en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la edad o la susceptibilidad a una mayor gravedad.

Es también un medicamento con un buen perfil de seguridad, suficientemente caracterizado al menos hasta los 6 meses posinyección. La incidencia de eventos adversos es muy similar a placebo (35%), y la práctica totalidad de ellos (97%) son leves-moderados en severidad. Las reacciones adversas más frecuentes tuvieron carácter local: reacciones en la zona de inyección como eritema, prurito e induración (1,3%) e hipersensibilidad (1,0%, con erupción cutánea y urticaria); menos frecuentes aún fueron otras reacciones sistémicas relacionadas con la inyección, como cefalea, fatiga o tos. Además, su inmunogenicidad es baja y a priori sin relevancia clínica.

En definitiva, son los primeros monoclonales específicos anti-proteína S en estar disponibles en España y pueden suponer un avance importante para la profilaxis de COVID-19 por inmunización pasiva en determinados grupos de riesgo, que representarían a un número no desdeñable de pacientes. Así, el Ministerio de Sanidad ha recomendado su uso en *personas con condiciones de riesgo que cursan con inmunosupresión en los que se demuestra respuesta inadecuada a la vacunación –mediante prueba serológica– y aquellas en las que se contra-indica la vacunación y tienen muy alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2*³. Aunque parece que los estudios in vitro sugieren el mantenimiento de su actividad neutralizante, persisten incertidumbres sobre su potencial frente a la variante ómicron que predomina en la actualidad (no circulaba cuando se desarrolló el estudio pivotal), y pudiera darse el caso que su utilidad clínica en un futuro sea menor de la esperada. Tampoco se dispone de datos de la administración de dosis repetidas del medicamento en estos pacientes.

Valoración

Nirmatrelvir / ritonavir

▼Paxlovid® (Pfizer)

Grupo Terapéutico (ATC): J. ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO. Aún por definir.

Indicaciones autorizadas: 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.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (*)**

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

3 Por ejemplo, los receptores de trasplantes (de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos) o de terapias CAR-T en tratamiento inmunosupresor o con enfermedad de injerto contra huésped, pacientes con inmunodeficiencias primarias, en tratamiento o uso reciente de inmunosupresores biológicos (como los anti-CD20), con cáncer de órgano sólido tratado con quimioterapia, o personas con antecedentes y alto riesgo de reacción alérgica grave (anafilaxia) a algún componente de las vacunas.

Valoración

Tixagevimab / cilgavimab

▼Evusheld® (AstraZeneca)

Grupo Terapéutico (ATC): J06BD03. INMUNOGLOBULINAS. ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIVIRALES.

Indicaciones autorizadas: Profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Evusheld® (tixagevimab y cilgavimab). 2022a. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221651001/FT_1221651001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Paxlovid® (nirmatrelvir y ritonavir). 2022b. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221625001/FT_1221625001.pdf.

Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature*. 2020; 579(7797): 18-9.

European Medicines Agency (EMA). Paxlovid®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/95110/2022 – Rev.1. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. COVID-19: un gran reto de Salud Pública. *Panorama Actual Med*. 2021a; 45(442): 291-328.

Fernández Moriano C. Vacunas de ARNm (Comirnaty® y COVID-19 Vaccine Moderna®) en prevención de COVID-19. *Panorama Actual Med*. 2021b; 45(440): 38-48.

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisenandle W et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271-80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

Ministerio de Sanidad (MS). Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld® para la prevención de COVID-19. Revisión de 18 de marzo de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld.pdf.

Touret F, Baronti C, Bouzidi HS, de Lamballerie X. *In vitro* evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 4683. DOI: 10.1038/s41598-022-08559-5.