



# Informe de posicionamiento terapéutico

## Nirmatrelvir/ritonavir

### para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

15 de julio de 2024

---

#### Sumario

Introducción

Perfil farmacológico

Eficacia

Seguridad

Posicionamientos de referentes internacionales y evaluaciones de tecnologías sanitarias

Bibliografía

---

#### Introducción

La pandemia de COVID-19, desencadenada por el virus SARS-CoV-2, ha representado un desafío sin precedentes desde el punto de vista terapéutico. Desde su brote inicial en Wuhan, China, a fines de 2019, el virus se ha propagado rápidamente por todo el mundo, desencadenando una crisis de salud global. La magnitud y la rapidez de su expansión han planteado desafíos significativos para los sistemas de atención médica, la investigación científica y el desarrollo de tratamientos efectivos.

Las últimas directrices publicadas en noviembre 2023 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la combinación nirmatrevil/ritonavir como primera línea de tratamiento en pacientes con riesgo moderado - alto de progresión a enfermedad grave por COVID-19 lo que incluye esencialmente pacientes inmunodeprimidos <sup>(1)</sup>.

La guía de práctica clínica para el manejo y tratamiento de pacientes con COVID-19 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) en su última actualización (mayo 2023) recomienda este medicamento en condiciones similares a la OMS (recomendación condicional, evidencia de certeza baja) <sup>(2)</sup>. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda considerar el uso de este medicamento en adultos con COVID-19 que no requiera oxigenoterapia y con riesgo de enfermedad severa <sup>(3)</sup>.

**En vista de las múltiples actualizaciones en cuanto al uso de nirmatrevil/ritonavir desde su comercialización en abril del 2022, se decide realizar un documento de**



## **posicionamiento terapéutico de la Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica sobre su uso en la infección por SARS CoV 2 con la evidencia disponible a la fecha de la publicación de este documento.**

### **Perfil farmacológico**

Nirmatrelvir/ritonavir (código ATC: J05AE30) es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), también conocida como proteasa 3C-like (3CLpro) o proteasa nsp5. La inhibición de la Mpro del SARS-CoV-2 hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores poliprotéicos, lo que impide la replicación viral. Por otro lado, ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir mediado por el CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir<sup>(4,5)</sup>.

Está indicado por las agencias reguladoras (Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA por sus siglas en inglés], Agencia Europea de Medicamentos [EMA por sus siglas en inglés]) para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 en adultos y adolescentes mayores a 12 años que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave<sup>(4,5)</sup>.

En Uruguay, no se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)<sup>(6)</sup>.

Cada principio activo se comercializa en comprimidos separados de nirmatrelvir 150 mg y ritonavir 100 mg. La dosis recomendada para esta indicación es de 300 mg de nirmatrelvir con 100 mg de ritonavir cada 12 horas por vía oral durante 5 días. Se recomienda completar el tratamiento de 5 días incluso si el paciente requiere hospitalización por COVID-19 grave o crítico después de comenzar el tratamiento. Se debe iniciar el tratamiento en los primeros 5 días del inicio de los síntomas<sup>(4,5)</sup>.

En cuanto a las características farmacocinéticas, nirmatrelvir alcanza la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) 3 horas posteriores a su administración por vía oral. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Nirmatrelvir se metaboliza por CYP3A4 y ritonavir actúa como inhibidor farmacocinético potente del metabolismo mediado por CYP3A, teniendo como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir. Se elimina por heces y orina<sup>(4,5)</sup>. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (filtrado glomerular  $\geq 60$  ml/min a  $< 90$  ml/min) ni con insuficiencia hepática leve o moderada<sup>(4,5)</sup>.

Entre las contraindicaciones se encuentran hipersensibilidad a los principios activos y uso concomitante con:



- fármacos cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se relacionan con reacciones graves o potencialmente mortales <sup>(4,5)</sup>.
- fármacos inductores potentes del CYP3A, en los que una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir puede estar relacionada con la pérdida potencial de la respuesta virológica y con una posible resistencia <sup>(4,5)</sup>.

A su vez, dado que el aclaramiento depende en gran medida del CYP3A y utiliza otros sustratos enzimáticos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP2C19), se recomienda hacer una anamnesis farmacoterapéutica para evaluar el riesgo de interacciones <sup>(4,5)</sup>.

## Eficacia

La evidencia que sustentó la aprobación de este medicamento proviene del ensayo clínico pivotal EPIC-HR financiado por la empresa farmacéutica Pfizer. Este es un ensayo doble-ciego, controlado, multicéntrico, realizado en el año 2021, que incluyó 2246 **adultos ambulatorios con COVID-19 leve** con desarrollo de los síntomas menor a 5 días. El diagnóstico se realizó preferentemente por PCR, pero se permitió el test de antígenos. Se excluyeron pacientes con infección u hospitalización previa por SARS-CoV-2, vacunados, necesidad anticipada de hospitalización durante las 48 horas previas de la randomización o que hayan recibido plasma convaleciente. La variable primaria fue el porcentaje de hospitalización o muerte por cualquier causa al día 28 en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento en los primeros 3 días del inicio de los síntomas. Se comparó nirmatrelvir/ritonavir versus placebo. La edad media fue de 46 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron: 80,5% sobrepeso/obesidad (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>), 39% tabaquismo y 32,9% hipertensión arterial. El 61% de los participantes presentaba 2 o más comorbilidades. Un 1% presentaba inmunosupresión y otras comorbilidades escasamente representadas fueron patologías pulmonares, cardiovasculares y renales (<10%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los grupos. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían serología positiva para SARS-CoV-2 al inicio del estudio. El tiempo medio de inicio del tratamiento fue de 2,63 días; 66,3% de los pacientes inició el tratamiento al tercer día. En cuanto a tratamientos concomitantes, un 6,2% en el grupo nirmatrelvir/ritonavir y un 10,5% del grupo de placebo recibió corticoides. A su vez, un 2,4% y un 3,0% recibió favipiravir y un 0,2% y un 1,5% recibió remdesivir, en los grupos nirmatrelvir/ritonavir y placebo respectivamente. Un 93,8% no recibió tratamiento previo con anticuerpos monoclonales <sup>(7)</sup>.

**Tabla 1.** Resultados primarios del ensayo clínico.

	≤3 días luego del inicio de los síntomas	≤5 días luego del inicio de los síntomas
--	--	--



	(AIT modificado)					
	Nirmatrelvir/ ritonavir (n=697)	Placebo (n=682)	RAR [IC 95%; valor-p]	Nirmatrelvir/r itonavir (n=1039)	Placebo (n=1046)	RAR [IC 95%; valor-p]
Muerte u hospitalización al día 28	5 (0,72%)	44 (6,45%)	-5,81% [-7,78 a -3,84; p<0,001]	8 (0,77%)	66 (6,31%)	-5,62% [-7,1 a -4,03; p<0,001]
Muerte	0	9 (1,32)		0	12 (1,15)	

\* RAR: diferencia absoluta de riesgo / AIT: análisis por intención de tratar

El riesgo relativo (RR) en la administración en los primeros 3 días de los síntomas es de 0.11 (IC 95% [0.0439 a 0.282]). El número necesario a tratar (NNT) es 17 (IC 95% [13-28]).

En el análisis de subgrupos, dada la escasa representación de las patologías mencionadas y la ausencia de eventos en algunas de ellas, no se pudo determinar la eficacia de nirmatrelvir/ritonavir versus placebo en dichos escenarios <sup>(7)</sup>.

La magnitud del beneficio  
posiblemente sea menor  
en la actualidad por el  
mayor número de  
personas vacunadas y la  
menor virulencia

En un análisis de subgrupos, se observó cómo la disminución absoluta del riesgo varía desde un -10,247 (IC 95% [-13,279 a -7,214]) en los pacientes con serología basal negativa a un -1,337 (IC 95% [-2,445 a -0,229]) en aquellos con serología basal positiva <sup>(7)</sup>.

Estratificando la edad en mayores y menores de 65 años, el riesgo de muerte u hospitalización al día 28 fue 0,15 veces menor y 0,05 veces menor en el grupo nirmatrelvir/ritonavir versus placebo respectivamente (RR 0,15, IC 95% [0,07-0,34]; RR 0,05, IC 95% [0,01-0,38]) <sup>(7)</sup>.

**En conclusión, para la variable primaria combinada analizada hospitalización o muerte por todas las causas en pacientes adultos con COVID 19 leve no vacunados, la mayoría obesos, el uso de nirmatrelvir/ritonavir en los primeros 3 días de tratamiento mostró beneficio.**

Una revisión sistemática de Cochrane publicada en septiembre del año 2022 que incluyó el ensayo clínico mencionado, **clasificó el riesgo de sesgo como incierto para las variables analizadas en el dominio desviaciones de las intervenciones previstas, por lo tanto, la evidencia se clasificó de baja calidad** <sup>(8)</sup>.

Un **estudio de fase II-III** (conocido como EPIC-SR) cuyos resultados fueron publicados únicamente en la página de Internet del laboratorio fabricante (Pfizer®), sirvió de sustento para las recomendaciones mencionadas de la OMS <sup>(1)</sup>. Se destaca que este estudio incluyó 1153 pacientes con **COVID-19 leve-moderada con vacunación completa** y algún factor de riesgo para enfermedad severa o no vacunados sin factores de riesgo. **Fue finalizado tempranamente dada la baja tasa de hospitalización en pacientes vacunados. No se**



**observó una reducción del riesgo de hospitalización en pacientes vacunados con alto riesgo de enfermedad severa <sup>(9)</sup>.**

En la revisión viva de la OMS la diferencia de riesgo absoluta documentada fue de 6 muertes cada 1000 pacientes tratados y 30 hospitalizaciones cada 1000 pacientes. La calidad de la evidencia fue catalogada como baja para la variable mortalidad y moderada para hospitalización <sup>(1)</sup>.

Se destaca un ensayo clínico abierto, randomizado, financiado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, que evaluó la eficacia y seguridad de nirmatrelvir/ritonavir **en 264 adultos hospitalizados con COVID-19 y comorbilidades severas** (inmunosupresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial con daño de órgano blanco, insuficiencia cardíaca crónica o aguda, insuficiencia renal, entre otras). Se excluyeron pacientes con VIH. Se randomizaron en función de la severidad de la infección y los scores SOFA+Charlson, a recibir la intervención o tratamiento estándar. La variable primaria fue la mortalidad por todas las causas al día 28. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las características basales. La edad media fue de 70,3 ( $\pm 13.12$ ) años. La duración media del inicio de los síntomas hasta la hospitalización era de 3 días. La mitad de los pacientes presentaba COVID-19 leve y el resto moderado. En cuanto al estado vacunal, no se encontraban vacunados 70% versus 76% de los pacientes en el grupo tratamiento estándar y nirmatrelvir/ritonavir respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes fueron: cardiovasculares (53%), diabetes (37%), tumorales (23%), pulmonares crónicas (20%), enfermedad renal crónica (4%). Menos de 1% presentaba inmunosupresión. El score de SOFA medio fue de 1 punto en ambos grupos, mientras que el score de Charlson fue de 3. Un 3% de los pacientes recibían corticosteroides. La diferencia absoluta de riesgo para la variable primaria fue de 2,27, IC 95% de -2,94 a 7,49 ( $p=0,39$ ). Tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad durante la hospitalización ni en el requerimiento de ventilación mecánica <sup>(10)</sup>.

La evidencia en pacientes con inmunocompromiso sigue siendo escasa

**Es decir este estudio que explora su beneficio en pacientes hospitalizados, no se observa beneficio y no apoya la evidencia del estudio de Hammond y cols., si bien los pacientes tienen características distintas <sup>(7)</sup>.**

## Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes reportados son disgeusia, cefalea, diarrea, vómitos y náuseas; y con menor frecuencia o raros reacciones de hipersensibilidad (incluyendo prurito y erupción), dolor abdominal, malestar y anafilaxia. Ritonavir se asoció a aumento de las



transaminasas hepáticas <sup>(4,5)</sup>. Se destaca que los datos en poblaciones particulares como inmunocomprometidos o con patologías cardiovasculares/renales son limitados.

Se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal moderada (FG 30-60 mL/min). No se recomienda en insuficiencia renal grave (FG < 30 mL/min) <sup>(4,5)</sup>.

La evidencia de uso de nirmatrelvir en embarazadas es escasa. Estudios en animales han demostrado reducción del peso corporal a concentraciones plasmáticas 11 veces superiores que las observadas en la práctica clínica. En estudios observacionales, ritonavir no ha demostrado aumento de riesgo de teratogenicidad o toxicidad <sup>(4,5)</sup>.

Uno de los principales problemas de seguridad deriva de la inhibición del metabolismo hepático CYP3A4 por ritonavir. De hecho, se encuentra contraindicado en administración concomitante con fármacos metabolizados ampliamente por la CYP3A4, cuyas concentraciones plasmáticas elevadas puedan determinar reacciones adversas graves (por ejemplo, alfuzosina, amiodarona, flecainida, propafenona, colchicina, lurasidona, eplerenona, finerenona, ivabradina, derivados ergotamínicos, simvastatina, sildenafil utilizado en hipertensión pulmonar y midazolam oral).

**El potencial de interacciones farmacológicas de ritonavir es alto por la inhibición potente del metabolismo hepático por CYP3A4**

Asimismo, se encuentra contraindicado uso concomitante inductores de la CYP3A4 dado que pueden reducir la respuesta virológica y predisponer a resistencia al tratamiento (por ejemplo, apalutamida, carbamazepina, fenobarbital, primidona, fenitoína, rifampicina, lumacaftor/ivacaftor, hierba de San Juan) <sup>(4,5)</sup>. La EMA emitió una nota de seguridad en febrero

del 2024 recordando a los prescriptores por la interacción de nirmatrelvir/ritonavir específicamente con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina) o inhibidores de mTOR (everolimus, sirolimus), utilizados como inmunosupresores, dado que podría determinar aumento de sus concentraciones plasmáticas <sup>(11)</sup>. Por lo tanto, recomienda una monitorización estrecha de sus concentraciones.

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por su sigla en inglés) realizó una serie de recomendaciones para el manejo de las interacciones farmacológicas de este medicamento durante el tratamiento. De los 100 medicamentos más prescritos en ese país, se considera que rivaroxaban y salmeterol estarían contraindicados en uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir, por riesgo aumentado de sangrado y arritmias cardíacas, respectivamente <sup>(2)</sup>. Antes de instalar el tratamiento, se debe realizar un riguroso análisis de los fármacos concomitantes para detectar posibles interacciones, considerando ajuste posológico, interrupción de fármacos no esenciales o monitorización estrecha de la aparición de reacciones adversas.

Por último, en pacientes con infección por VIH-1 no controlada o sin diagnosticar, ritonavir puede aumentar el riesgo de resistencia a inhibidores de la proteasa <sup>(4,5)</sup>.



## Posicionamientos de referentes internacionales y evaluaciones de tecnologías sanitarias

Un informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) publicado en noviembre del 2023 concluye que por eficacia, mantenimiento de la actividad antiviral frente a las variantes del SARS CoV-2, vía de administración y NNT, nirmatrelvir/ritonavir podría ser la primera opción a considerar en el tratamiento de un paciente con infección confirmada por SARS-CoV-2, inicio de síntomas reciente (menor a 5 días), sin necesidad de oxigenoterapia, y factores de riesgo para progresivo de enfermedad severa. En el caso de disponer de resultados serológicos, el empleo de estos tratamientos estaría recomendado principalmente en pacientes que no han desarrollado respuesta inmunitaria o que no han sido vacunados, ya que el beneficio clínico demostrado hasta el momento está limitado a esta población.<sup>(12)</sup>

Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en marzo del 2022 y actualizado en julio del 2022, evaluó la eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de nirmatrelvir/ritonavir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina. Se concluye que en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 del National Institutes of Health [NIH]), el efecto de nirmatrelvir/ritonavir sobre la mortalidad es incierto (certeza muy baja), y probablemente disminuye la necesidad de hospitalización sin aumentar los eventos adversos severos (certeza moderada)<sup>(13)</sup>.

### Discusión - Posicionamiento de la UAFT

La evidencia que sustenta el uso de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes con COVID-19 procede principalmente del ensayo clínico pivotal, catalogado como de baja calidad por Cochrane, que incluyó **pacientes adultos ambulatorios con COVID-19 leve no vacunados**. La diferencia de riesgo entre grupos para **hospitalización y/o muerte por todas las causas a los 30 días** fue de -5,62% (IC 95% [-7,1 a -4,03];  $p < 0,001$ ), administrado durante los primeros 3 días de inicio de síntomas. **Sin embargo, la magnitud del beneficio posiblemente sea menor en la actualidad por el mayor número de personas vacunadas y la menor virulencia**. Este estudio se realizó antes de la circulación de la variante omicron, la cual se caracteriza por producir progresión a enfermedad grave con menor frecuencia. Por otro lado, los datos del ensayo sugieren que el efecto beneficioso del tratamiento sería menor en sujetos seropositivos, por lo que estaría limitada la posibilidad de extrapolar los resultados a los pacientes vacunados. Este hecho fue evidenciado en el estudio EPIC SR, donde en estos pacientes no se observó el beneficio esperado en hospitalización<sup>(7,9)</sup>.



Se destaca que 60% de los pacientes incluidos en el estudio pivotal tenía 2 o más comorbilidades. Sin embargo, menos de 1% presentaba inmunocompromiso, por lo que estos hallazgos resultan poco generalizables a esta subpoblación, y que sería una de las más importantes a considerar donde la vacunación podría no ser eficaz.

La evidencia en pacientes con inmunocompromiso sigue siendo escasa, de baja calidad metodológica (estudios observacionales con pocos pacientes) y sin evaluar variables duras como mortalidad u hospitalización. Se plantea que la persistencia de PCR positivo contra SARS-CoV-2 es frecuente en estos pacientes, especialmente en aquellos con deficiencia de anticuerpos, independientemente del tratamiento antiviral <sup>(14)</sup>.

Otras limitaciones del estudio pivotal son la escasa representación de pacientes con insuficiencia renal crónica o de edad avanzada (mayores de 75 años).

Tampoco se observó beneficio en la mortalidad a los 28 días de **pacientes hospitalizados con COVID con comorbilidades severas**.

**Por tanto, no ofrece ventajas ni en la población que sería más importante proteger ni por las variables de beneficio que han sido reportadas.**

En cuanto a su perfil de riesgo, los efectos adversos más frecuentes parecerían ser leves. Sin embargo, **el potencial de interacciones farmacológicas de ritonavir es alto por la inhibición potente del metabolismo hepático por CYP3A4**, resultando de vital importancia realizar una exhaustiva anamnesis farmacológica, valoración del riesgo de interacciones y potencial impacto clínico, recordando que presenta interacciones importantes con medicamentos de amplio uso.

A esto se suma que el costo directo del medicamento constituye una limitante de uso, pudiendo impactar en el acceso al tratamiento. Aproximadamente, el tratamiento completo ronda en los USD 1000. Se desconoce el impacto presupuestario y costo-efectividad para nuestro sistema de salud.

## Conclusiones

Su lugar en la terapéutica como estrategia para evitar hospitalización o muerte en pacientes ambulatorios no puede definirse adecuadamente con la evidencia disponible que se analizó. Siguiendo las directrices de la OMS, la indicación de nirmatrelvir/ritonavir debería quedar restringida a pacientes con riesgo de enfermedad grave dentro de los primeros 5 días desde el inicio de síntomas. Pero en este grupo, la evidencia que analiza su rol en pacientes ambulatorios con factores de riesgo para infección severa y vacunados, es limitada, y esto determina que la población que potencialmente se beneficiaría del tratamiento no es parte de los estudios que apoyarían su uso. **Por tanto, su relación beneficio/riesgo a nivel poblacional nos parece desfavorable, tanto por la falta de evidencia del beneficio en las**



**poblaciones que más requieren una intervención de este tipo, así como por los resultados beneficiosos que ha logrado demostrar, y las potenciales reacciones adversas e interacciones farmacológicas con medicamentos de uso frecuente.**

Es decir, no es posible concluir que su uso se base en evidencia ni de calidad ni de impacto clínico en esta infección. En los casos en que se decida su uso a nivel individual es fundamental comunicar adecuadamente estas limitaciones y realizar una monitorización terapéutica y farmacovigilancia oportuna.

---

### Cómo citar este artículo

Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica. Nirmatrelvir/ritonavir para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Informe de posicionamiento terapéutico. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes]. Disponible en: <https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>

---



---

## Bibliografía

1. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 January 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/therapeutics/2023.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  2. Infectious Diseases Society of America. Management of Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): Resource for Clinicians. Mayo 2022. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/management-of-drug-interactions-with-nirmatrelvirritonavir-paxlovid/>
  3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. Marzo 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
  4. Food and Drug Administration. Paxlovid®. Consultado junio 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155050/download>
  5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Paxlovid®. Consultado junio 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221625001/FT\\_1221625001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221625001/FT_1221625001.html)
  6. Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos. Consultado: abril 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-de-medicamentos-FTM>
  7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/NEJMoa2118542
  8. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2022;9(9):CD015395. Published 2022 Sep 20. doi:10.1002/14651858.CD015395.pub2
  9. Pfizer Reports Additional Data on PAXLOVID™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. FDA [Internet]. Junio 2022. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>
  10. Liu J, Pan X, Zhang S, et al. Efficacy and safety of Paxlovid in severe adult patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter randomized controlled study. Lancet Reg Health West Pac. 2023;33:100694. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100694
  11. European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 February 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-february-2024>
  12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) en el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-204-Nirmatrelvir-ritonavir-Paxlovid.pdf>
  13. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) para el tratamiento de pacientes con COVID-19. N°16 Julio 2022. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/07/1379549/informe\\_rapido\\_covid-19\\_n-16-paxlovid\\_8-7-2022.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/07/1379549/informe_rapido_covid-19_n-16-paxlovid_8-7-2022.pdf)
  14. Chan M, Linn MMN, O'Hagan T, Guerra-Assunção JA, Lackenby A, Workman S, Dacre A, Burns SO, Breuer J, Hart J, Tadros S, Lowe DM. Persistent SARS-CoV-2 PCR Positivity Despite Anti-viral Treatment in Immunodeficient Patients. J Clin Immunol. 2023 May 6:1-10. doi: 10.1007/s10875-023-01504-9. Epub ahead of print. PMID: 37148422; PMCID: PMC10163859.
-