

Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) non riduce significativamente i sintomi o i ricoveri nei pazienti con Covid-19 vaccinati ad alto rischio e nei pazienti non vaccinati

Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) leads to no reduction of symptoms or hospitalizations in vaccinated or unvaccinated high-risk adults with Covid-19.

PETER K. KUROTSCHKA¹, MARK H. EBELL², ALICE SERAFINI^{3,4}

¹Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany; ²Department of Epidemiology and biostatistics, the University of Georgia, Athens, Georgia, Usa; ³Dipartimento di Cure primarie, Ausl Modena, Italia; ⁴Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia.

E-mail: kurotschka_p@ukw.de

Domanda clinica. Negli adulti con Covid-19 sintomatico sottoposti a un ciclo completo di vaccinazione e con almeno un fattore di rischio per malattia grave o non vaccinati ma in assenza di fattori di rischio, il nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) riduce la durata dei sintomi o la probabilità di ricovero?

Punto chiave. I tassi di mortalità e di ricovero dovuti a Covid-19 sono diminuiti dall'inizio della pandemia, grazie a una combinazione di fattori, quali l'immunità naturale, gli effetti dei vaccini, la circolazione di varianti che causano manifestazioni meno gravi e i migliori trattamenti disponibili¹. Questo nuovo studio evidenzia che, sebbene ci sia stata una riduzione numerica dei ricoveri tra i trattati con Paxlovid, questa riduzione non è risultata essere statisticamente significativa. E, anche se fosse stata significativa, il c. d. number needed to treat (Nnt, ovvero il numero necessario da trattare per ridurre un unico esito clinico in studio) è molto elevato (=100)².

Finanziamento: casa farmaceutica produttrice del farmaco.

Disegno dello studio: studio randomizzato e controllato (in doppio cieco).

Allocazione: nascosta.

Livello di evidenza: 1b.

Setting: ambulatoriale (qualsiasi).

Sinossi. Quando erano predominanti le prime varianti del SARS-CoV-2, il nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) aveva dimostrato di ridurre i ricoveri dell'89% e i decessi dell'86% negli adulti con almeno un fattore di rischio per malattia grave³. Tuttavia, è importante che i farmaci vengano valutati nella popolazione target corretta, che oggi include pazienti infettati con la variante Omicron e i vaccinati. Questo trial randomizzato controllato (Rct), sponsorizzato dall'industria produttrice del farmaco, ha arruolato 2 gruppi di pazienti: 1) adulti completamente vaccinati con

infezione sintomatica da SARS-CoV-2 e almeno un fattore di rischio per malattia grave, e 2) adulti non vaccinati con un'infezione sintomatica ma senza fattori di rischio (=basso rischio). Successivamente, nello studio, gli autori hanno incluso anche pazienti a rischio intermedio che, però, non avevano ricevuto un vaccino da almeno 12 mesi. I pazienti sono stati reclutati tra agosto 2021 e luglio 2022, in concomitanza dell'ondata Delta e Omicron rispettivamente. I sintomi dovevano essere insorti da non più di cinque giorni. I 1296 pazienti inclusi sono stati randomizzati per ricevere il trattamento standard di cinque giorni di Paxlovid o un placebo. Al basale, il 46% dei partecipanti era di sesso maschile, il 22% era di etnia non bianca e il 77% aveva una malattia di gravità da lieve a moderata. Circa la metà dei pazienti inclusi era stata sottoposta a un ciclo completo di vaccinazione. Dei 1440 partecipanti inizialmente randomizzati, 144 sono stati esclusi a causa di "problemi relativi alla qualità dei dati" (problemi, tuttavia, presenti equamente in entrambi i gruppi). Tra i gruppi, non si sono osservate differenze significative nella durata dei sintomi o nella probabilità di ricovero o di morte (0,8% vs 1,6% per il placebo; differenza -0,8%; IC 95% -2,0 a 0,4). Tra i pazienti vaccinati con un fattore di rischio, il ricovero o la morte si sono verificati meno frequentemente con nirmatrelvir-ritonavir, ma la differenza, ancora una volta, non è stata statisticamente significativa (0,9% vs 2,2%; differenza -1,3%; - IC 95% 3,3 a 0,7).

Contesto italiano. Dal 21 aprile 2022 è stata estesa la possibilità di prescrivere Paxlovid ai medici di medicina generale. Il farmaco è a totale carico del Ssn se la prescrizione è accompagnata dalla compilazione di un piano terapeutico, che in precedenza era riservata solo a specialisti ospedalieri. La prescrizione di questo e altri antivirali è stata monitorata da Aifa. Le ampie differenze regionali osservate nell'utilizzo di questi farmaci⁴ suggeriscono una grande difformità nei comportamenti dei medici, osservati anche in altri setting⁵.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Bibliografia

1. Nab L, Parker EPK, Andrews CD, et al. Changes in COVID-19-related mortality across key demographic and clinical subgroups in England from 2020 to 2022: a retrospective

cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Public Health* 2023; 8: e364-e77.

2. Hammond J, Fountaine RJ, Yunis C, et al. Nirmatrelvir for vaccinated or unvaccinated adult outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2024; 390: 1186-95.
3. 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: 1397-408.
4. Aifa. Report riepilogativo del monitoraggio dei farmaci antivirali e degli anticorpi monoclonali per il COVID-19. Ufficio Registri di Monitoraggio AIFA. Disponibile su: <https://lc.cx/OMMeZ2> [ultimo accesso 15 luglio 2024].
5. Miyawaki A, Kitajima K, Iwata A, et al. Antibiotic prescription for outpatients with COVID-19 in primary care settings in Japan. *JAMA Network Open* 2023; 6: e2325212-e12.