

ΟΤΣ ΠΡΟΪΟΝΤΑ & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ στη μάχη για την υγεία

ΤΕΤΑΡΤΗ 13 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2022 DIVANI CARAVEL HOTEL

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

«Φροντίδα υγείας και πρόληψη, ιδιαίτερα στην εποχή των επιδημιών από ιούς, όπως ο SARS-CoV-2»



Προεδρείο
Μελέτιος Α. Δημόπουλος
πρύτανης ΕΚΠΑ

«Θα αλλάξει η πορεία της πανδημίας από τον SARS-CoV-2 με τη χρήση των νέων αντιιικών φαρμάκων;»



Νικόλαος Σύπας
καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

«Υπάρχει μείωση στην εμφάνιση άλλων ιογενών λοιμώξεων την εποχή της πανδημίας COVID-19;»



Δημήτριος Παρασκευής
αναπληρωτής καθηγητής Επιδημιολογίας και
Προληπτικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

18:30-19:30

«Η ανοσολογική απόκριση στον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 την εποχή του μεταλλαγμένου στελέχους omicron»



Ευάγγελος Τέρπος
καθηγητής Θεραπευτικής-Αιματολογίας,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Δήλωση Συμφερόντων

Ο ομιλητής έχει λάβει την τελευταία διετία αμοιβή για διαλέξεις, advisory boards, χορηγίες για συμμετοχή σε συνέδρια και χρηματοδότηση ερευνητικών προγραμμάτων από τις εταιρείες

- Angelini,
- Astellas,
- BioMerieux,
- Gilead,
- Sobi,
- GSK,
- Hospital Line,
- MSD,
- Norma,
- Pfizer

Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευέστε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

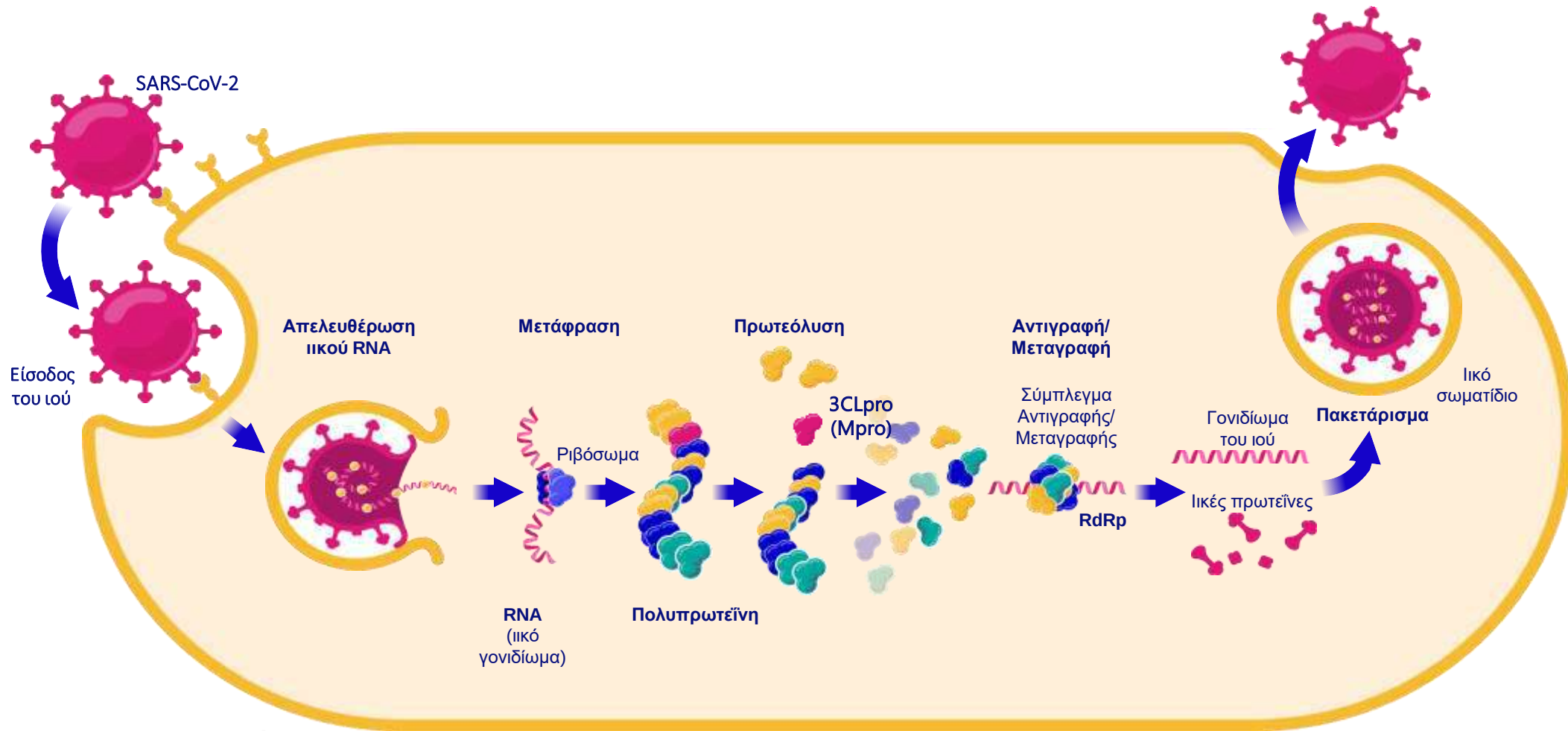
Θα αλλάξει η πορεία της πανδημίας
από τον SARS-CoV-2 με τη χρήση
των νέων αντιιικών φαρμάκων;

Τα διαθέσιμα αντι-ιικά φάρμακα

Αποτελεσματικότητα

Επίδραση στην πανδημία

SARS-CoV-2: Κύκλος ζωής¹⁻²



3CLpro, 3-chymotrypsin-like protease; Mpro, κύρια πρωτεάση; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase; RNA, ribonucleic acid.

1. Pluskota-Karwatka D, et al. *J Pharm Anal* 2021;11(4):383-97; 2. V'Kovski P, et al. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(3):155-70.

Ρεμδεσιβίρη

Veklury

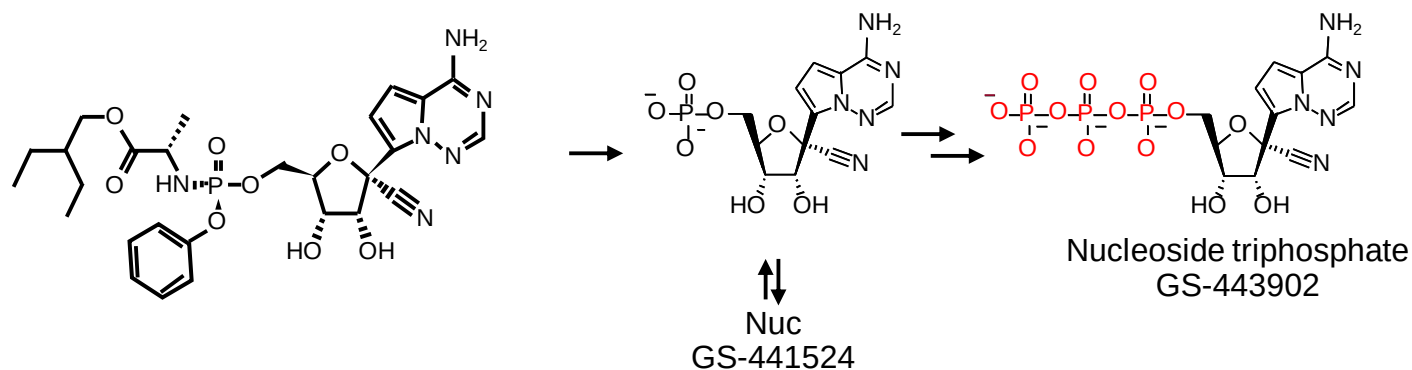
Remdesivir is a Polymerase Inhibitor of SARS-CoV-2



SARS-CoV-2 is a single stranded positive-sense enveloped RNA virus belonging to the beta-coronavirus family (CoVs), postulated to have originated in bats^{1, 2, 3}

Remdesivir (RDV) is a nucleotide prodrug that inhibits viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) with broad spectrum antiviral activity observed in vitro against member of several viral families including filoviruses (e.g. Ebola) and coronaviruses (e.g. SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2)^{4, 5}

RDV intracellularly undergoes rapid conversion to the pharmacologically active nucleoside triphosphate (**RDV-TP**), GS-443902^{4, 6}

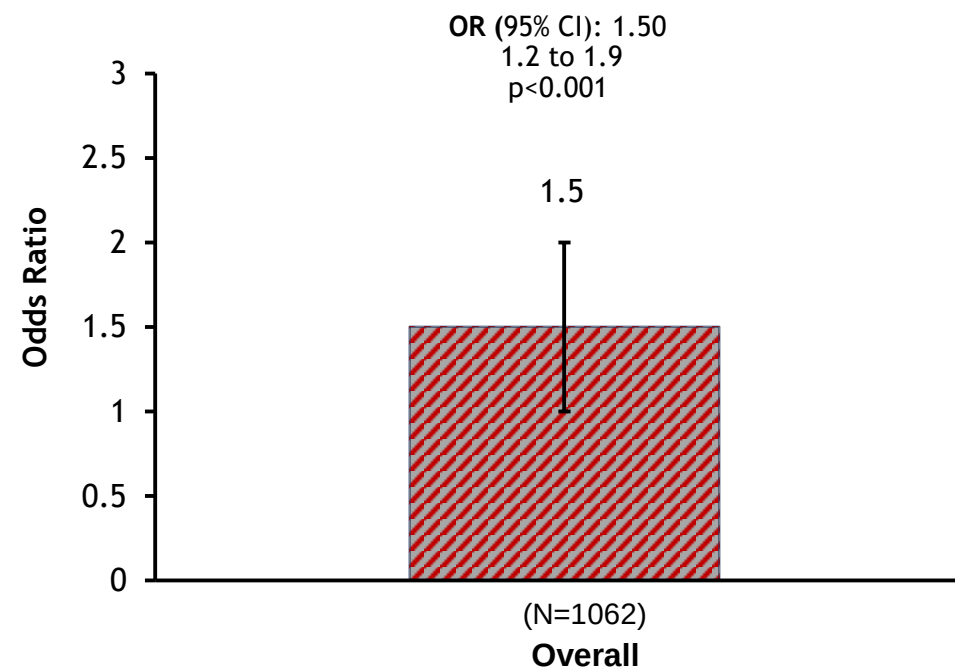
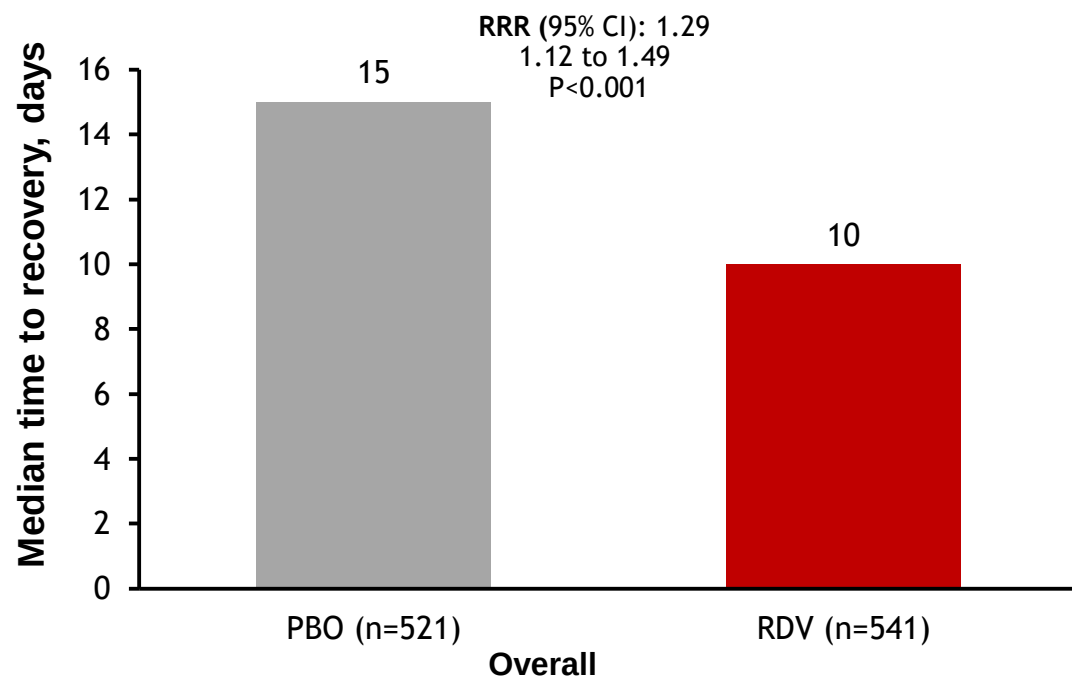


1. Zhu N, et al. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Zhou P, et al *Nature*. 2020;579(7798):270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
3. Lu R, et al. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
4. Warren TK, et al. *Nature* 2016;531(7594):381-385. <https://doi.org/10.1038/nature17180>.
5. Tchesnokov EP, et al. *J Biol Chem*. 2020. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.AC120.015720>
6. Humeniuk R, et al. *Clin Transl Sci*. 2020;13:896-906. <https://dx.doi.org/10.1111/CTS.12840>

ACTT-1 Study: Shorter Time to Recovery and Greater Rates of Clinical Improvement

Primary Endpoint: Median Time to Recovery*

Secondary Endpoint: Odds of Improvement by Day 15†



**Shorter time to recovery from 15 days to 10 days
- an increased recovery rate of 29%
compared to PBO**

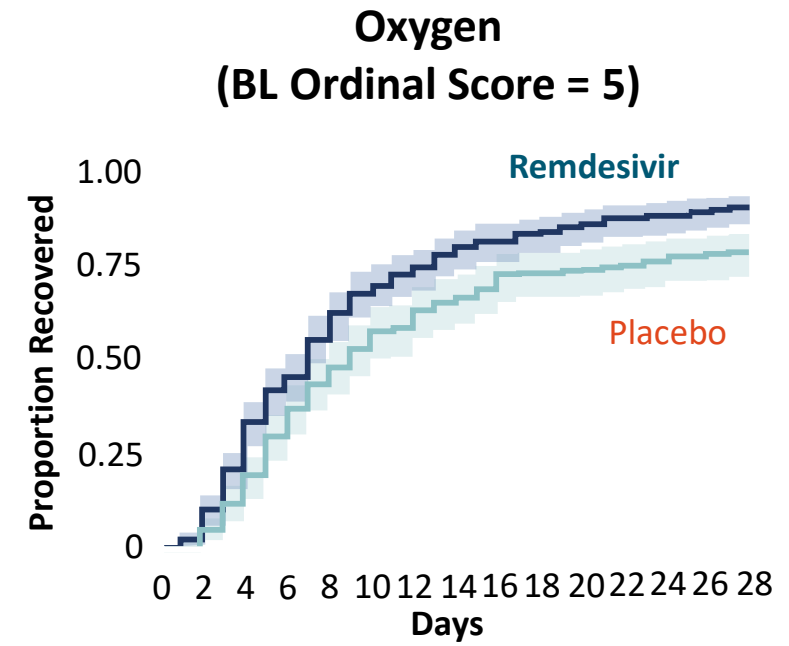
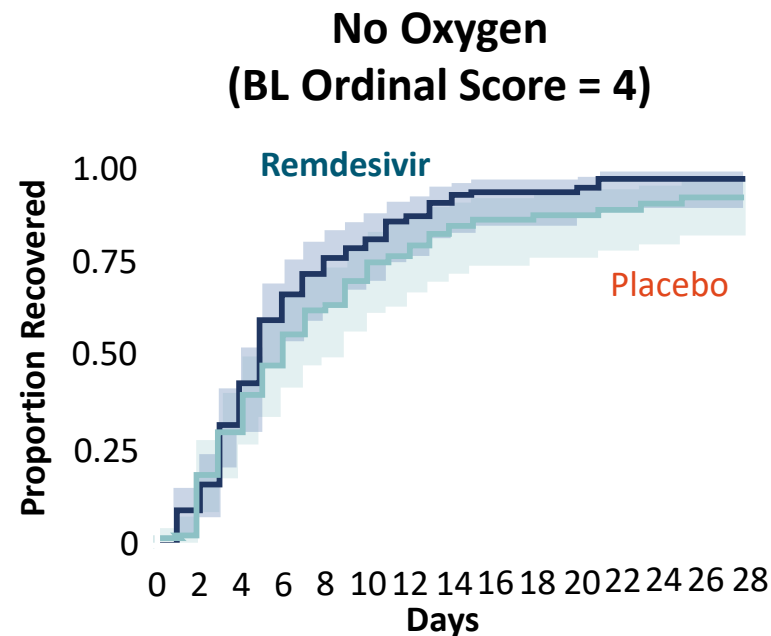
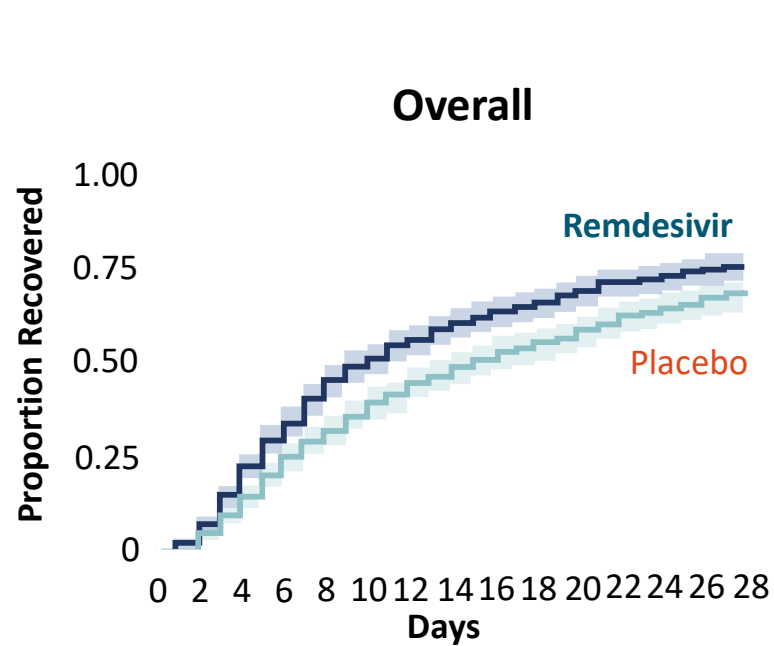
**RDV produced 50% increased rate of clinical
improvement by Day 15 on the ordinal scale
compared to PBO**

*Recovery was defined as the first day during the 28 days after enrollment on which a patient satisfied categories 1,2, or 3 on the eight-category ordinal scale.

†The ordinal score at day 15 is the patient's worst score on the ordinal scale during the previous day. Four patients died 15 days after randomization and are recorded as deceased for the ordinal score at day 15 outcome but not for the mortality by day 15 outcome. Odds ratios and P-values were calculated with the use of a proportional odds model (overall model adjusted for actual disease severity). Odds ratio values greater than 1 indicate a benefit for RDV; RRR, rate ratio for recovery

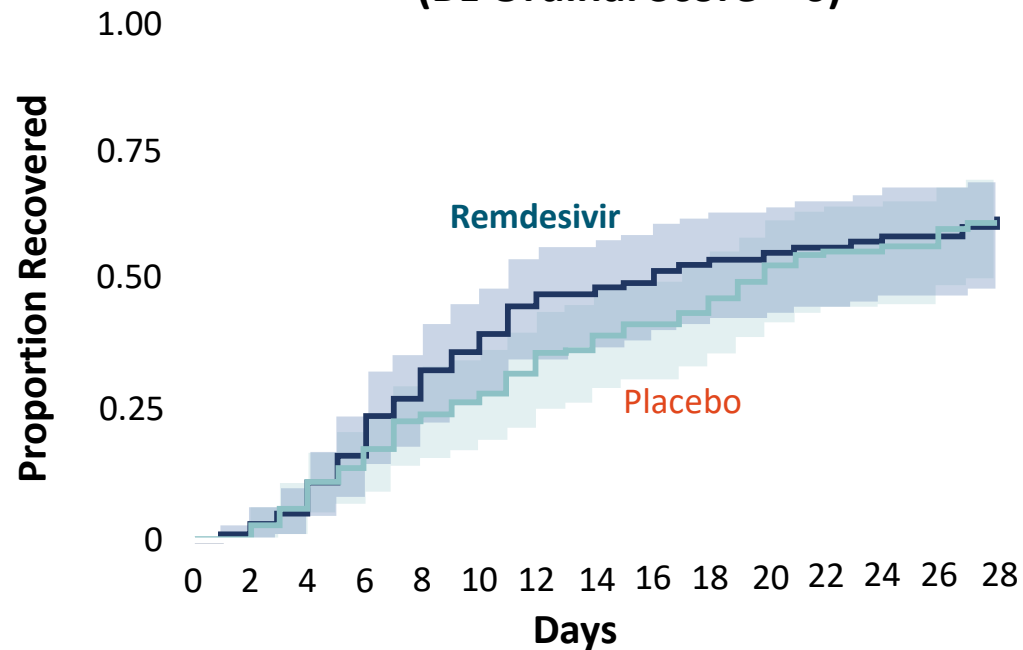
Beigel JH, et al. *N Eng J Med*. 2020;383:1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

NIAD ACTT-1: Time to Recovery

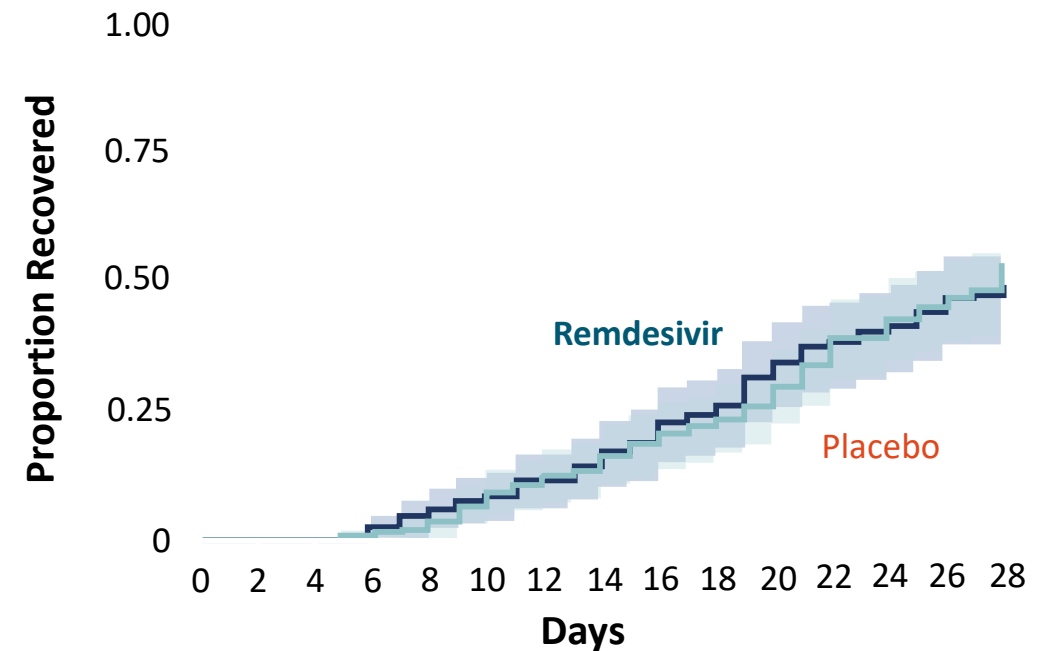


NIAD ACTT-1: Time to Recovery

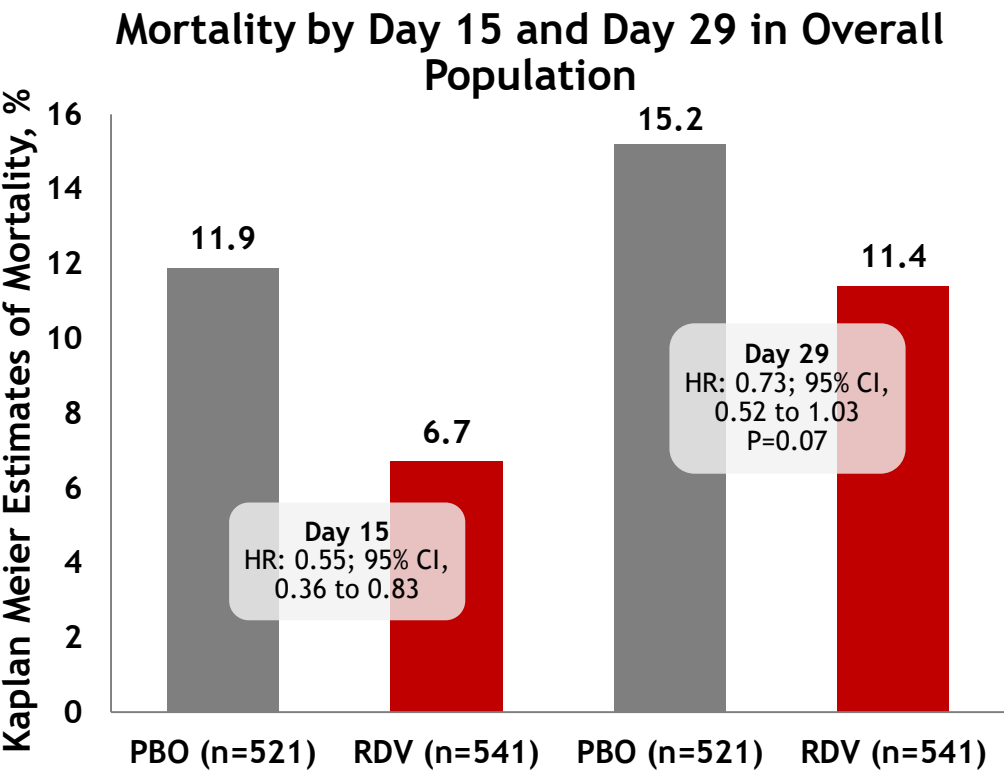
High-Flow Oxygen or Noninvasive
Mechanical Ventilation
(BL Ordinal Score = 6)



Mechanical Ventilation or ECMO
(BL Ordinal Score = 7)



ACTT-1 Study: Reduced Mortality in Some Patients



Death according to Ordinal Score at Baseline at Day 29

Baseline ordinal scale	4 Room Air		5 Low Flow		6 High Flow/NIV		7 IMV/ECMO	
	PBO (n=63)	RDV (n=75)	PBO (n=203)	RDV (n=232)	PBO (n=98)	RDV (n=95)	PBO (n=154)	RDV (n=131)
Deaths through Day 15 HR (95% CI)	0.42 (0.04, 4.67)		0.28 (0.12, 0.66)		0.82 (0.40, 1.69)		0.76 (0.39, 1.50)	
Deaths through Day 29 HR (95% CI)	0.82 (0.17, 4.07)		0.30 (0.14, 0.64)		1.02 (0.54, 1.91)		1.13 (0.67, 1.89)	

Overall mortality is numerically lower in the RDV group compared to the PBO group with a 70% significant reduction in mortality among patients requiring low flow oxygen in post-hoc analysis

RRR, recovery ratio rate; NE = not estimable
* RRR and hazard ratios were calculated from the stratified Cox model; P values for these ratios were calculated with the stratified log-rank test. Recovery rate ratios greater than 1 indicate a benefit for RDV; hazard ratios less than 1 indicate a benefit for RDV.
Beigel JH, et al. *N Eng J Med*. 2020;383:1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19

DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL



562

Outpatients with Covid-19,
<7 days from symptom onset and with
≥1 risk factor for disease progression

**Covid-related hospitalization
or death from any cause
by day 28**

N=279

**Intravenous
Remdesivir, 3 days**



0.7%
(2 patients)

N=283

Placebo



5.3%
(15 patients)

HR, 0.13; 95% CI, 0.03–0.59 (P=0.008)

**Remdesivir resulted in an 87% lower risk of Covid-related hospitalizations
or death than placebo and had an acceptable safety profile.**

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενήλικων μη-νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19*

- Η ρεμδεσιβίρη (Veklury) χορηγείται σε δόση
 - 200mg X 1 ενδοφλέβια την ημέρα 1 (φόρτιση)
 - 100mg ημερησίως τις ημέρες 2-3.
- Η έναρξη της χορήγησης ρεμδεσιβίρης πρέπει να γίνεται το αργότερο εντός **7 ημερών** από την έναρξη των συμπτωμάτων.
- Η συνολική διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι **3 ημέρες**.
- Εάν ένας ασθενής χρειαστεί εισαγωγή στο νοσοκομείο μετά την έναρξη της πρώιμης θεραπείας, ο θεράπων ιατρός μπορεί να επιλέξει την ολοκλήρωση του σχήματος ή την μετάβαση στο 5ήμερο σχήμα.

Ρεμδεσιβίρη και εγκυμοσύνη

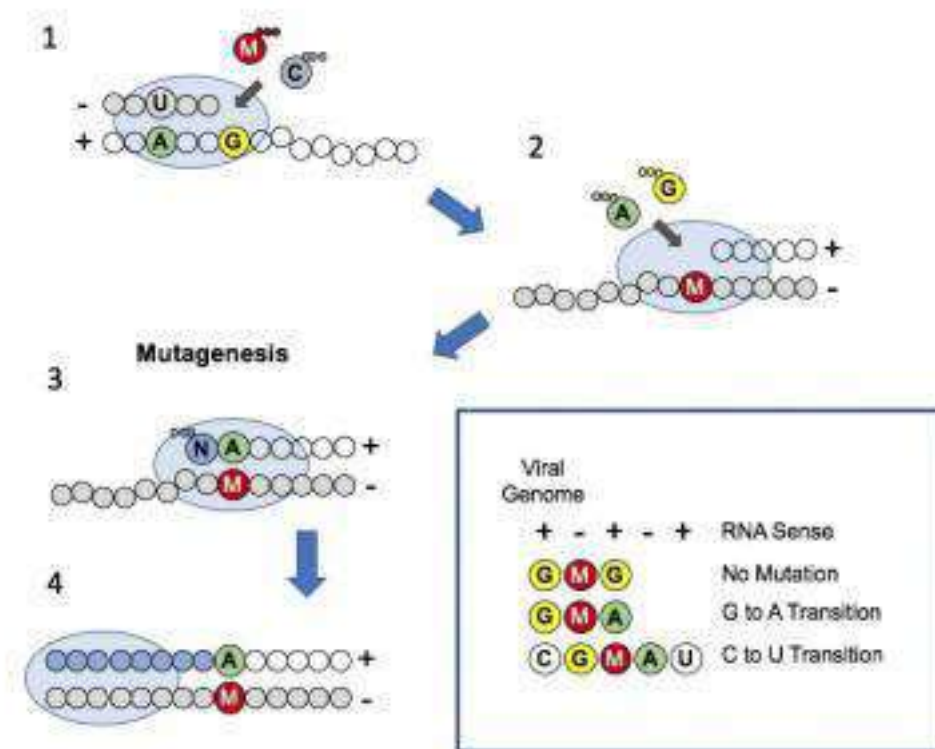
- Among 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 who received compassionate-use remdesivir, recovery rates were high, with a low rate of serious AEs.
 - Burwick RM, et al. Clin Infect Dis 2021;73(11):e3996–4004
- Although our review does not reveal serious safety signals, it is clear that the available data have serious limitations and are insufficient
 - Jorgensen RJ. JAC 2021, doi:10.1093/jac/dkab311

Μολνουπιραβίρη

Lagevrio

Πώς δρα η Μολνουπιραβίρη

- Η Μολνουπιραβίρη είναι προφάμαρκο που μεταβολίζεται στον οργανισμό σε ΝΗ4-υδροξυκυτιδίνη, ένα νουκλεοτιδικό ανάλογο που έχει δύο ταυτομερείς μορφές,
 - μια που ομοιάζει με την κυτιδίνη
 - μια που ομοιάζει με την ουριδίνη.
- Έχει την ιδιότητα να ενσωματώνεται από την RNA πολυμεράση του SARS-COV-2 στα παραγόμενα RNA μόρια.
- Κατά την αντιγραφή του RNA από την ιική RNA πολυμεράση τελικά αθροίζονται πολλαπλές μεταλλάξεις στο παραγόμενο RNA μόριο με τελικό αποτέλεσμα μη λειτουργικά ιικά σωματίδια.
- **Lethal mutagenesis**



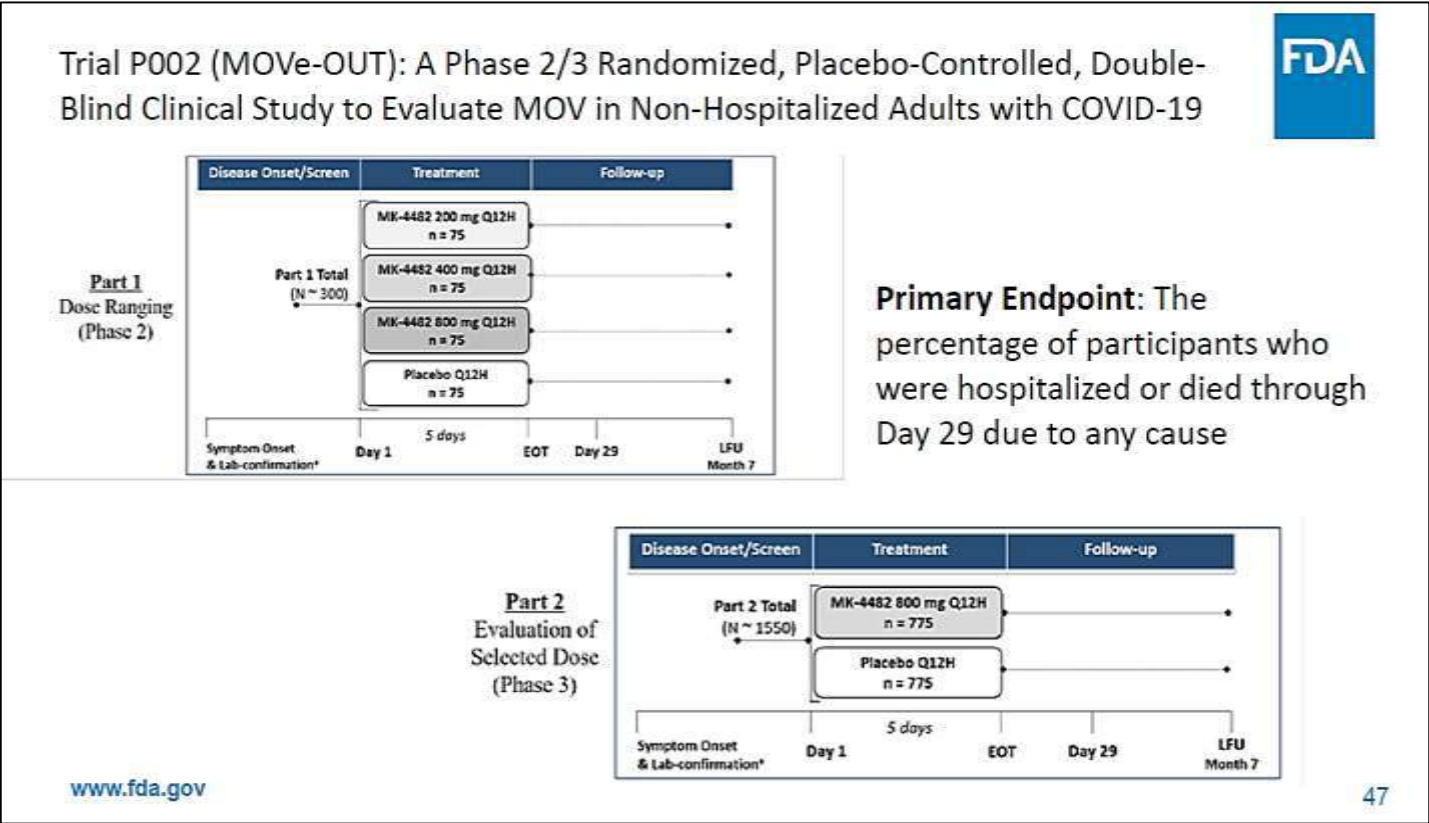
MOVE-OUT Phase 3 Study Design

Study Population

- **Non-hospitalized adults with mild or moderate COVID-19**
 - **Laboratory-confirmed SARS-CoV-2** infection with sample collection **≤5 days prior to randomization**
 - Initial onset of COVID-19 **signs/symptoms ≤5 days prior to randomization**
- **All participants at increased risk for severe illness from COVID-19**
 - >60 years of age
 - Active cancer
 - CKD
 - COPD
 - Obesity (BMI ≥ 30)
 - Serious heart conditions (CAD, heart failure, cardiomyopathies)
 - Diabetes mellitus

Stratification

- Time from symptom onset to randomization (≤3 days, >3 days)



MOVe-OUT: Κύριο καταληκτικό σημείο

- Κύριο καταληκτικό σημείο: Ποσοστό συμμετεχόντων με νοσηλεία από οποιαδήποτε αιτία (διάρκειας > 24 ωρών) ή θάνατο έως την Ημέρα 29

Ενδιάμεση ανάλυση (N=762)

- Μολνουπιραβίρη (n=385) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=377):
 - Απόλυτη μείωση : **6.8%** (95% CI: -11.3%, -2.4%; **P=0.0012**)
 - RRR: 48%** (Relative risk 0.52; 95% CI: 0.33, 0.80)
 - Νοσηλείες: **28** (7.3%) vs **53** (14.1%)

Τελική Ανάλυση (N=1379)

- Μολνουπιραβίρη (n=709) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=699):
 - Απόλυτη μείωση : **3.0%** (95% CI: -5.9%, -0.1%; **P=0.0218**)
 - RRR: 30.0%** (Relative risk 0.70; 95% CI: 0.49, 0.99)
 - Νοσηλείες: **48** (6.8%) vs **68** (9.7%)
 - Θάνατοι: **1** vs **9**

Αποτελεσματικότητα στην πλήρη ανάλυση: Η αποτελεσματικότητα στην πλήρη ανάλυση ήταν χαμηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε στην ενδιάμεση ανάλυση - οι λόγοι αυτής της διαφοράς δεν έχουν αποσαφηνιστεί.



Trial P002 (MOVE-OUT) Safety: Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of Participants Receiving Molnupiravir

	Molnupiravir N=710	Placebo N=701
Diarrhea	2%	2%
Nausea	1%	1%
Dizziness	1%	1%

Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to study intervention by the investigator.

EMA

- Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004
- Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19
- EMA issued this advice to support national authorities who may decide on possible early use of the medicine prior to marketing authorisation, for example in emergency use settings, in light of rising rates of infection and deaths due to COVID-19 across the EU.
- **FDA, EMERGENCY USE AUTHORIZATION, 23/12/2021**
- [Marketing authorisation application submitted](#) (23/11/2021)

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενήλικων μη-νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19*

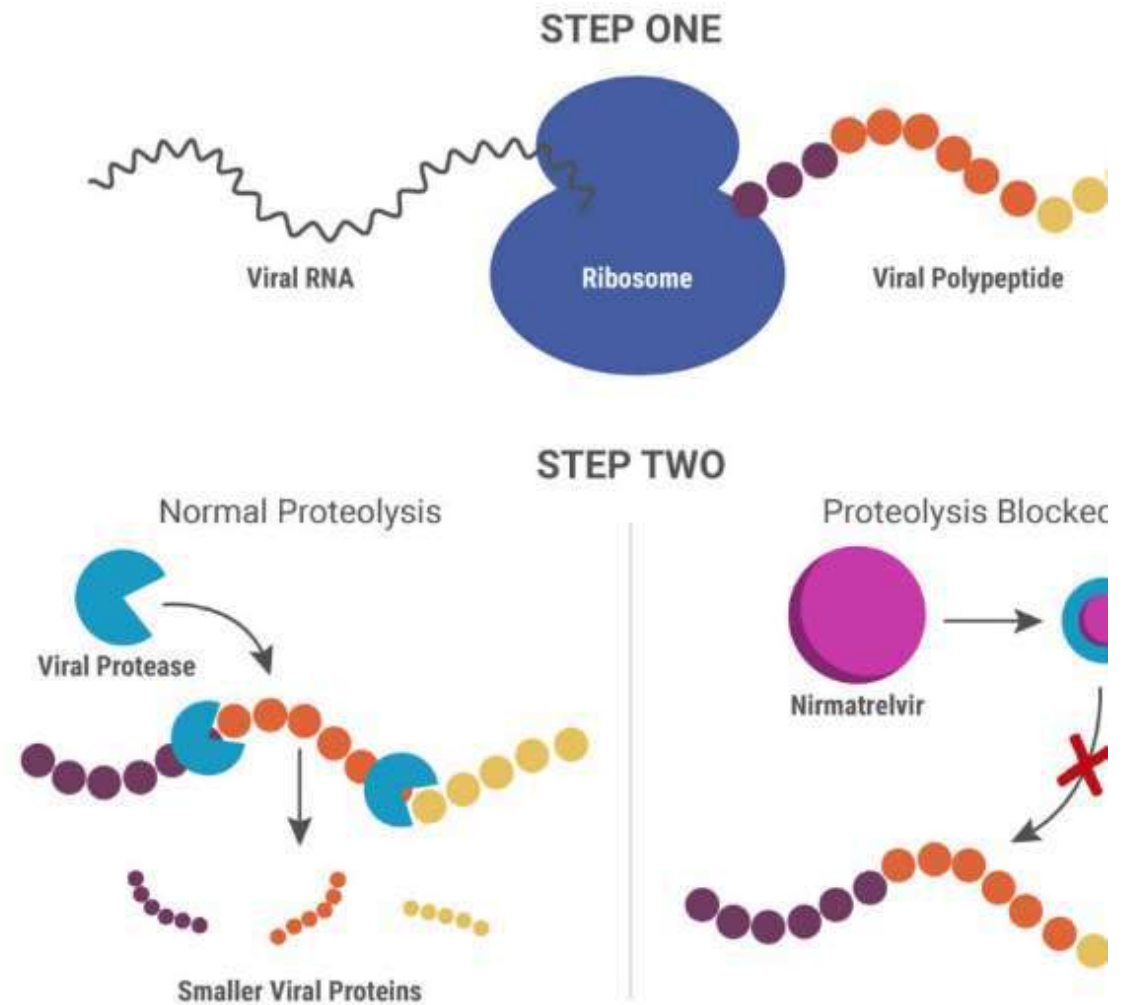
- Δοσολογικό σχήμα : Caps **Molnupiravir (Lagevrio)** 800 mg X2 (4 κάψουλες των 200mg X2) από του στόματος, για 5 ημέρες.
- Έναρξη της αγωγής εντός **5 ημερών** από την εισβολή των συμπτωμάτων της COVID-19 ή την θετικοποίηση του τεστ (αντιγονικό ή μοριακό).
- Δεν χορηγείται σε εγκυμονούσες γυναίκες ή γυναίκες που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη. Προτείνεται **αντισύλληψη στην περίοδο της θεραπείας και 4 ημέρες μετά την λήξη της θεραπείας**.
- Οι άνδρες που είναι σεξουαλικά ενεργοί με γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν **αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση** της μολνουπιραβίρης.

Νιρματρελβίρη / ριτοναβίρη

Paxlovid

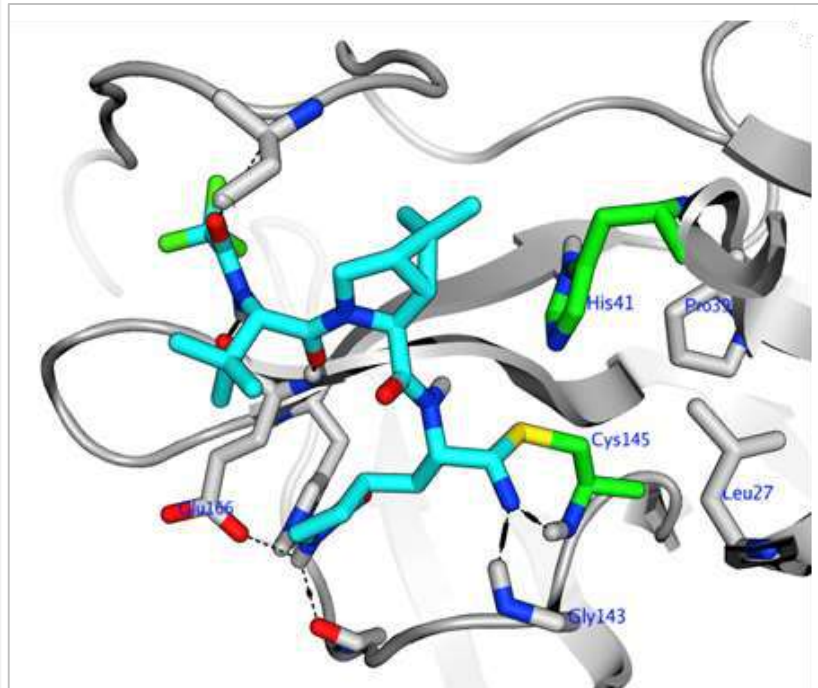
Πως δρα

- Το nirmatrelvir είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της πρωτεάσης του ιού SARS-COV-2 (Main protease, Mpro).
- Κατά την προσβολή του κυττάρου από τον ιό, μετά την μεταγραφή του ιικού RNA, παράγεται μια μεγάλη πρωτεϊνική αλυσίδα που εμπεριέχει όλα τα συστατικά του ιικού σωματιδίου
- Η πρωτεάση αναλαμβάνει την διάσπαση της μακρο-πρωτεΐνης στα διάφορα τμήματα που θα αποτελέσουν τα δομικά μόρια.
- Η αναστολή της λειτουργίας της πρωτεάσης, θα εμποδίσει με τη σειρά της την παραγωγή των τελικών προϊόντων και την δημιουργία νέων ιικών σωματιδίων, αναχαιτίζοντας την λοίμωξη

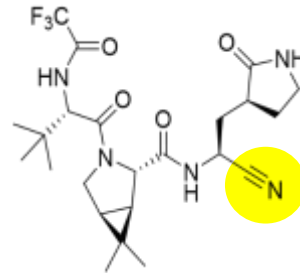


Μηχανισμός δράσης του PF-07321332

ΜΟΑ (Μηχανισμός Δράσης)

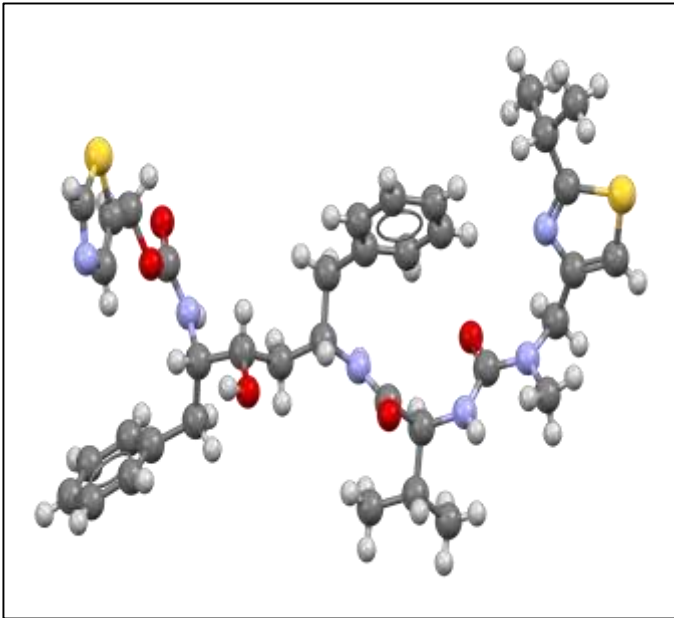


PF-07321332



- Το PF-07321332 δεσμεύεται στο ενεργό κέντρο της 3CL^{pro} και σχηματίζει αναστρέψιμο ομοιοπολικό δεσμό με το καταλυτικό υπόλειμμα κυστεΐνης Cys145^{1,2}
- Η αναστολή της 3CL πρωτεάσης την καθιστά ανίκανη να επεξεργαστεί τις αρχικές πολυπρωτεΐνες, γεγονός που οδηγεί σε παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού του ιού¹
- **Η 3CL^{pro} αποτελεί έναν από τους πιο ελκυστικούς θεραπευτικούς στόχους για τους κορωνοϊούς**
 - Απαραίτητη για τον ιικό πολλαπλασιασμό³
 - Ο θύλακας δέσμευσης του υποστρώματος είναι καλά συντηρημένος (*highly conserved*)³
 - Η αλληλουχία των αμινοξέων που αναγνωρίζει η 3CL^{pro} (Leu-Gln↓Ser-Ala-Gly) δεν σχετίζεται με κάποια γνωστή ανθρώπινη πρωτεάση⁴

Ριτοναβίρη



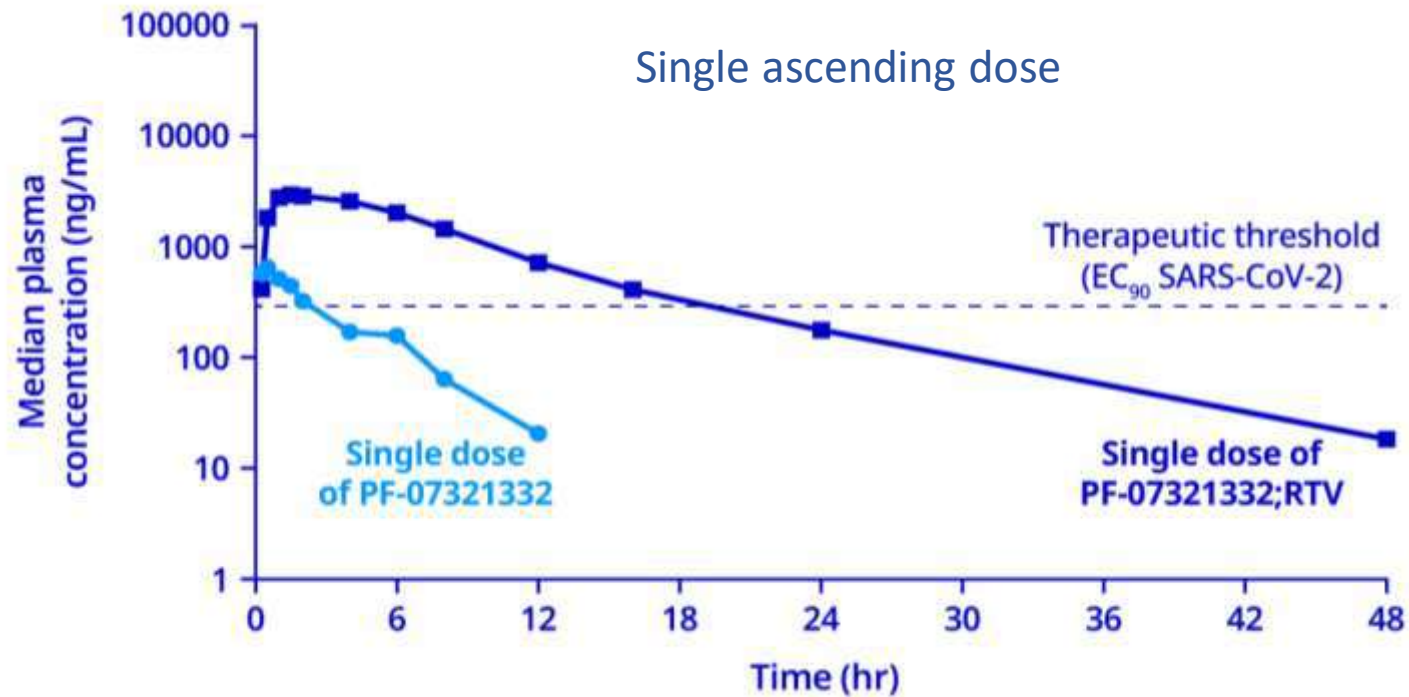
- Ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 (ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω)
- Χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής σε συνδυασμό με άλλους HIV αναστολείς πρωτεάσης σε χαμηλότερη δόση (100mg/200mg μία έως δύο φορές ημερησίως ανάλογα με τον παράγοντα)
- Ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 με γνωστό προφίλ ασφάλειας (οι περισσότερες ΑΕ παρατηρούνται σε υψηλότερες δόσεις : 600 mg δύο φορές ημερησίως)
- Δεν είναι δραστική έναντι του SARS-CoV-2

ΑΕ: Ανεπιθύμητες ενέργειες

1. Paxlovid Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 01/2022 2. Paxlovid-epar-public-assessmentreport 2022. Διαθέσιμο σε: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf, Τελευταία πρόσβαση 27 Μαρτίου 2022 3. Cooper, CL et al. Clin Infect Dis 2003 15;36(12):1585-92 4. Owen, D et al. Science. 2021 doi: 10.1126/science.abl4784 5. Norvir SmPC, Διαθέσιμο σε: <http://www.emea.europa.eu/Τελευταία πρόσβαση 27 Μαρτίου 2022>

Η Ριτοναβίρη ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής του PF-07321332

Η Ριτοναβίρη αναστέλλει τον διαμεσολαβούμενο από το CYP3A μεταβολισμό του PF-07321332, παρέχοντας αυξημένες συγκεντρώσεις του PF-07321332 στο πλάσμα



EC₉₀, 90% effective concentration

1. Owen, D et al. Science. 2021 doi: 10.1126/science.abl4784 2. Paxlovid Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, 01/2022.

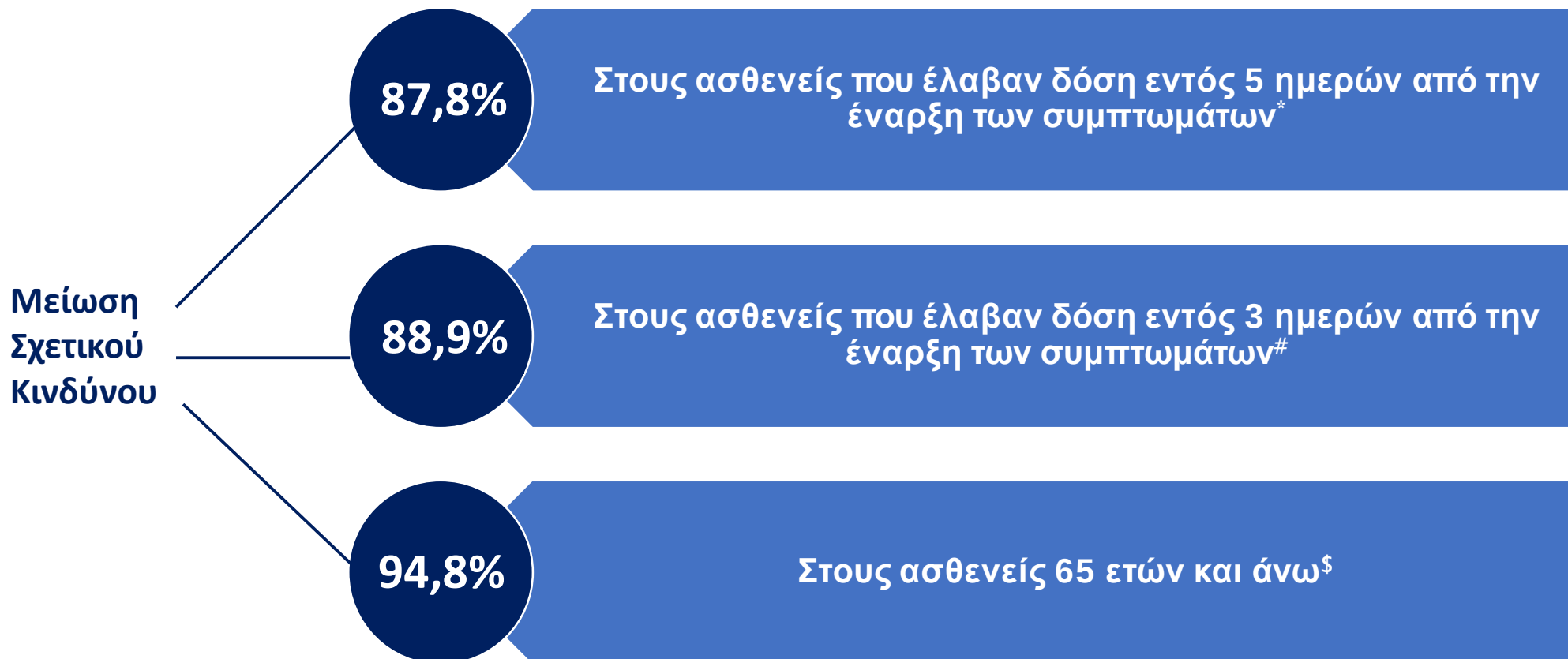
EPIC-HR: Top Line Results of Final Data

- The top line results evaluated data from **2, 246 adults**¹
 - At the recommendation of an Independent Data Monitoring Committee, and in consultation with the U.S. Food and Drug Administration (FDA), enrolment into the study was stopped due to the efficacy demonstrated in 45% Interim Analysis (results released on the 5th November 2021)
- Enrolled individuals had²:
 - A **confirmed** diagnosis of SARS-CoV-2 infection within five days prior to randomization
 - Onset of symptoms within **five days** of randomization
 - At least one characteristic or underlying medical condition associated with an **increased risk of developing severe illness** from COVID-19
- Each patient was randomised (1:1) to receive PF-07321332; ritonavir or placebo orally every 12 hours for five days
- At the time of the decision to stop recruiting patients, enrollment was from clinical trial sites across North and South America, Europe, Africa, and Asia, with 41% of patients located in the United States. ¹
- **The primary SARS-CoV-2 variant across both treatment arms was Delta (98%), mostly clade 21J**

1. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results> (Accessed December 2021). 2. Clinicaltrials.gov (Online) Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202> [Accessed December 2021].

Μελέτη EPIC-HR: Το PF-07321332/ ριτοναβίρη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νοσηλείας ή θανάτου

PF-07321332/ ριτοναβίρη : Μείωση του σχετικού κινδύνου νοσηλείας που σχετίζεται με την COVID-19 ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε μη νοσηλευόμενους συμπτωματικούς ενήλικες με νόσο COVID-19, οι οποίοι είχαν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19 (πρωταρχικό τελικό σημείο).^{1,2}



*Όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη συμπτωμάτων ≤ 5 ημέρες, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19, $p < 0,0001$.

[#]Όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη συμπτωμάτων ≤ 3 ημέρες, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19, $p < 0,0001$.

^{\$} $p < 0,0001$ (μέσω χ^2), Υπολογισμός μείωσης σχετικού κινδύνου (RRR):³ Μείωση σχετικού κινδύνου (RRR)% = (Απόλυτος κίνδυνος συμβάντων στην ομάδα ελέγχου - Απόλυτος κίνδυνος συμβάντων στην ομάδα παρέμβασης) / Απόλυτος κίνδυνος συμβάντων στην ομάδα ελέγχου x 100.

Μελέτη EPIC-HR: Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients.

1. Paxlovid Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 01/2022. 2. Hammond et al. 2022. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542. 3. BMJ Best Practice <https://bestpractice-bmj-com.eu1.proxy.openathens.net/info/toolkit/learn-ebm/how-to-calculate-risk/>, Accessed: 27 Mar 2022

EPIC-HR: Κύριο καταληκτικό σημείο

- PF-07321332/ριτοναβίρη: Σημαντική μείωση νοσηλειών που σχετίζεται με την COVID-19 ή θανάτων από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 28*
- Τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης ήταν συμβατά με αυτά της πλήρους ανάλυσης

Ενδιάμεση ανάλυση (N=774)

- PF-07321332/ριτοναβίρη (n=389) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=385):
 - Απόλυτη μείωση : **6.32%** (95% CI: -9.04%, -3.59%; **P<0.001**)
 - **RRR: 89.1%**
 - Νοσηλείες: **3** (0.77%) vs **27** (7.01%)
 - Θάνατοι: **0** vs **7**

Τελική Ανάλυση (N=1379)

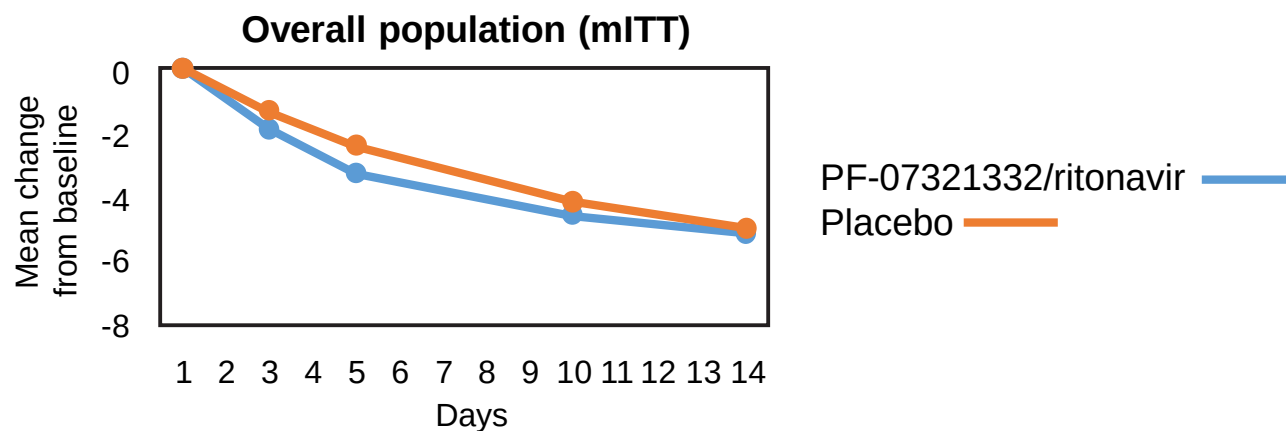
- PF-07321332/ριτοναβίρη (n=697) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=682):
 - Απόλυτη μείωση : **5.81%** (95% CI: -7.78%, -3.84%; **P<0.001**)
 - **RRR: 88.9%**
 - Νοσηλείες: **5** (0.72%) vs **44** (6.45%)
 - Θάνατοι: **0** vs **9**

mITT: όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη συμπτωμάτων ≤ 3 ημέρες και οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή, με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) για την COVID-19

ERIC-HR: Δευτερεύον καταληκτικό σημείο Μεταβολή του ιικού φορτίου (mITT πληθυσμός)

- Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με PF-07321332/ριτοναβίρη συσχετίστηκε με περίπου 10 φορές μεγαλύτερη μείωση του ιικού φορτίου σε ρινοφαρυγγικά δείγματα έως τη μέρα 5

PF-07321332/ριτοναβίρη: Μειωμένο ιικό φορτίο την ημέρα 5 κατά επιπλέον $0.868 \pm 0.105 \log_{10}$ αντίγραφα ανά ml (95% CI, -1.074 to -0.6615 , $P < 0.001$) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όταν η θεραπεία ξεκίνησε εντός 3 ημερών από την εμφάνιση συμπτωμάτων*



	n	Baseline	Day 3	Day 5	Day 10	Day 14
PF-07321332; ritonavir	552		529	508	502	507
Placebo	553		525	507	475	500
Mean (±SE) change from baseline vs placebo			-0.55 ±0.11	-0.8 ±0.10	-0.44 ±0.10	-0.16 ±0.08
P-value			<0.001	<0.001	<0.001	<0.045

PF-07321332/ριτοναβίρη: Δοσολογία



Δύο φορές ημερησίως για 5 συνεχόμενες ημέρες

Πρωινή δόση



- Δύο ροζ δισκία των 150 mg PF-07321332
- Ένα λευκό δισκίο των 100 mg ριτοναβίρης

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν και τα 3 δισκία μαζί

Βραδινή δόση



- Δύο ροζ δισκία των 150 mg PF-07321332
- Ένα λευκό δισκίο των 100 mg ριτοναβίρης

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν και τα 3 δισκία μαζί

- Το PF-07321332/ ριτοναβίρη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή
- Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, να μην σπάζουν και να μην συνθλίβονται, καθώς δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα

EMA

- [conditional marketing authorisation.](#)
- 28/1/2022

Drug Interactions

- Paxlovid™ is a CYP3A inhibitor and is also metabolized by CYP3A
 - Paxlovid™ may increase plasma concentrations of medications metabolized by CYP3A
 - Medications that inhibit or induce CYP3A may increase or decrease Paxlovid™ concentrations
- These interactions may lead to:
 - Clinically significant adverse reactions, including fatal events, from greater exposures of concomitant medications
 - Loss of therapeutic effect of Paxlovid™ and possible viral resistance from decreased Paxlovid™ exposures



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΣΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

17 Μαρτίου 2022



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΣΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

**Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμωξιολογίας
για τη συνταγογράφηση της
νιρματρελβίρης (PF-07321332)/ριτοναβίρης (Paxlovid®)**

Επιμέλεια: Δημήτρης Μπασούλης, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, ΓΝΑ Λαϊκό
Νικόλαος Β. Σύψας, Καθηγητής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό

**Κατευθυντήριες οδηγίες της
Ελληνικής Εταιρείας
Λοιμωξιολογίας για τη
συνταγογράφηση της
νιρματρελβίρης (PF-07321332)/
ριτοναβίρης (Paxlovid®)**



ΕΕΛ: Γενικές αρχές για την χρήση της Νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης

- Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Η συμμόρφωση με τις αντενδείξεις που αναφέρονται στην Περίληψη χαρακτηριστικών της νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης (Paxlovid) είναι απαραίτητη.

- Συστήνεται κατά την συνταγογράφηση της νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης να γίνεται έλεγχος για τυχόν αλληλεπιδράσεις και τροποποίηση της αγωγής, όπου χρειάζεται.

Ο συνταγογραφών Ιατρός να ελέγχει σχολαστικά την λίστα των φαρμάκων που τυχόν παίρνει ο ασθενής.

- Το φάρμακο έχει υψηλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη σοβαρής νόσου COVID-19, νοσηλειών και θανάτων

Επομένως, η ύπαρξη αλληλεπιδράσεων δεν πρέπει να αποθαρρύνει την σωστή συνταγογράφηση του και να στερεί τους ασθενείς από μια αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση.

- Υπάρχουν διαθέσιμες ιστοσελίδες για την διευκόλυνση του ελέγχου των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (<https://www.covid19-druginteractions.org/>)

Πίνακας 1: Συστάσεις για τη συγχρόνηση φαρμάκων με τη νιματρελβίρη/ριτοναβίρη

Αγχολυτικά		Αναμικροβιακά		Αντισηκτικά/αντιαιμοπεταλιακά		Διάφορα	
Διαζεπάμη		ΡΑΣ		Απικεμπάνη		Αλλοπουρινόλη	
Λαραζεπάμη		Αμικασίνη		Ασπιρίνη		Εργομετρίνη	
Μιδαζολάμη		Αμοξικιλίνη		Βαρφαρίνη		Λεβοθυροξίνη	
		Αμπικιλλίνη		Δαλτεπαρίνη		Λεβοντόπα	
Αναλγητικά		Αμφοτερικίνη Β		Ενταπαρίνη			
Δικλοφενάκη		Βανκομυίνη		Εντασμπάνη ⁵		Θεραπείες COVID	
Ιβουπροφαίνη		Βορικοξαζόλη		Ηπαρίνη		Βαυδεσονίδη	
Κωδεΐνη		Γενταμικίνη		Κλοπιδογρέλη (stent) ⁶		Δεξαμεθαζόνη	
Μεφεναμικό οξύ		Γκριεσοφουλβίνη		Νταμπεγιστράνη ⁷		Εμβόλια	
Μορφίνη		Δαφνίνη		Ριβαρσοαμπάνη		Ινφλιξιμότητα	
Οξικωδόνη		Δοξικυκλίνη		Στερεοκινάση		Μεθυλπρεδνιζολόνη	
Παρακεταμόλη		Εθαμβουτάλη				Πλάσμα αναρρωσάντων	
Τραμαδόλη		Εθινοαμίδη		Ανυετροϊικά		Υδροκορτιζόνη	
Υδρόξυμορφίνη		Ερυθρομυκίνη		Abacavir			
Φεντανύλη		Ιμιπενέμη		Atazanavir/ritonavir		Καρδιολογικά	
		Ισωνιζιδή		Darunavir/ritonavir		Αμιλορίδη	
Ανθελονοσικά		Ιτρακοναζόλη ⁸		Dolutegravir		Διοξείνη	
Αμοδακίνη		Καναμυκίνη		Efavirenz		Ντοπαμίνη	
Αρτεμεθίνας		Κετοκοναζόλη ⁹		Emtricitabine		Ενταπαρίλη	
Αρτεσυνάτη		Κεφαζολίνη		Lamivudine		Φουροσεμίδη	
Ατοβακόνη		Κεφαλεξίνη		Lopinavir/ritonavir		Υδροχλωροθειαζίδη	
Κινίνη		Κεφίξιμη		Nevirapine		Δινιτρικός Ισοσorbitης	
Λομεφαντρίνη		Κεφοταξίμη		Raltegravir		Λιανοπρίλη	
Μεφλοκίνη		Κεφτριαζόνη		Tenofovir alafenamide		Λοσαρτάνη	
Πιπερακίνη		Κλαριθρομυκίνη ¹⁰		Tenofovir disoproxil		Μεθυλ-ντόπα	
Πριμακίνη		Κλινδαμυκίνη		Zidovudine		Επιπρονολακτόνη	
Πραγουανίλη		Κλοξακιλίνη				Αμλοδιπίνη	
		Κλοφαζιμίνη		Αντιυλληπτικά		Βεραπαμίδη	
Ανοσοκατασταλτικά		Κυκλοσπρίνη		Αιθινυλοστραδιόλη		Νιφεδιπίνη	
Everolimus		Λεβοφλοξακίνη		Εταναγεστρέλη εμφύτευμα		Ατενολόλη	
Αζαθειοπρίνη		Λινεζολίδη		Εταναγεστρέλη κολλητική		Καρβεδιλόλη	
Κυκλοσπορίνη		Μετροπενέμη		Λεβονογεστρέλη ενδομήτρια		Μετοπρολόλη	
		Μετρονιδαζόλη		Λεβονογεστρέλη επείγουσα αντισύλληψη		Μπισοπρολόλη	
Αντιαρρυθμικά		Μοξιφλοξακίνη		Λεβονογεστρέλη συνδυαστικό χάπι		Προπρανολόλη	
Αμιοδαρόνη		Μπεντακιλίνη		Λεβονογεστρέλη χάπι προγεστίνης		Τιμαλόλη	
Λιδοκαΐνη		Νιτροφουραντοΐνη		Μεδροκυπρογεστρόνη			
		Ντελαμανίδη		Νοργεστρέλη συνδυαστικό χάπι		Στεροειδή	
Αντιδιαβητικά		Νυστατίνη		Νορεθιστερόνη ενδομυϊκά		Βεκλομεθαζόνη	
Γλιβενκαμίδη		Οφλοξασίνη		Νορεθιστερόνη συνδυαστικό χάπι		Βηταμεθαζόνη	
Γλυκαζίδη		Πενικιλίνη		Νορεθιστερόνη συνδυαστικό χάπι		Φλουδροκορτιζόνη	
Ινσουλίνη		Πιπερακιλίνη		Νορεθιστερόνη χάπι προγεστίνης		Πρεδνιζολόνη	
Μετφορμίνη		Πυραζιναμίδη				Τεστοστερόνη	
		Ριφαμυκίνη		Αντιψυχωτικά		Τριαμκινολόνη	
Αντιεπιληπτικά		Ριφαμπουτίνη ¹¹		Αλοπεριδόλη			
Βαλπροϊκό		Ριφαπεντίνη		Ρισπεριδόνη		Συμπληρώματα	
Εθιοσουλμίδη		Σιπροφλοξασίνη		Χλωπρωμαζίνη		Βαλσαμόχορτο (St John's wort)	
Καρβαμαζεπίνη		Σουλφαδιαζίνη		Κλοακίνη		Μαγνήσιο	
Κλοναζεπάμη		Σπекτινομυκίνη		Φλουφεναζίνη		Φυλλικό οξύ	
Λαμοτριγίνη		Στρεπτομυκίνη					
Θανοβαρβιτάλη		Ταζοσοκτάμη		Βρογχοδιασταλτικά		Υπολιπιδαιμικά	
Φανυντοΐνη		Τετρακυκλίνη		Αμνοφυλλίνη		Ατορβαστατίνη	
		Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη		Ιπραστατίνη		Λοβαστατίνη	
Αντικά ΗCV		Φλουκοναζόλη		Ιαλμετερόλη		Σιμβαστατίνη	
Glecaprevir/pibrentasvir		Φλουκυτοσίνη				Φλουβαστατίνη	
Ledipasvir/sofosbuvir		Χλωραμφενικόλη		Γαστρεντερολογικά			
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir				Απρεπιτάνη			
Sofosbuvir/velpatasvir		Αντικαταθλητικά		Δομπεριδόνη			
		Αμτριπτυλίνη		Λακτουλόζη			
Αντικαρκινικά		Κλομπαρμίνη		Μεσαλαζίνη			
Βιμπλάστινη ¹²		Λίθιο		Μετοκλοπραμίδη			
Ερλοτίνιμη ¹³		Φλουοξετίνη		Ομπεπραζόλη			
Ιμπατινίμη ¹⁴				Ονδασεντρόνη			
Μεθοτρεξάτη				Ρανιτιδίνη			
Ντασινίμη ¹⁵				Σέννα			

Κατηγορίες συγχρησιμοποιούμενων φαρμάκων με βάση τον κίνδυνο αλληλεπιδράσεων (Πίνακας 1-πηγή: <https://www.covid19-druginteractions.org/>)

✖ Απόλυτη αντένδειξη χρονο-εξαρτώμενη: εάν ο ασθενής λαμβάνει ή έχει λάβει τις τελευταίες 28 ημέρες έναν ισχυρό επαγωγέα του ενζύμου CYP3A4 (ενδεικτικά: κάποια αντιεπιληπτικά, αντινεοπλασματικά φάρμακα, ή ριφαμυκίνες ή το φυτικό προϊόν βαλσαμόχορτο- St. John's wort-Hypericum perforatum).

Σύσταση: ΜΗΝ συνταγογραφείτε την νιματρελβίρη/ριτοναβίρη

⚠ Απόλυτη αντένδειξη: Εάν ο ασθενής λαμβάνει ένα φάρμακο με μεγάλο χρόνο ημιζωής και στενό θεραπευτικό φάσμα (ενδεικτικά: κάποια αντιαρρυθμικά, ψυχιατρικά ή αντινεοπλασματικά φάρμακα) το συγχρησιμοποιούμενο φάρμακο μπορεί να παραμείνει στον ορό για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την τελευταία δόση και να προκαλεί αλληλεπιδράσεις με την νιματρελβίρη/ριτοναβίρη. Σύσταση: ΜΗΝ συνταγογραφείτε την νιματρελβίρη/ριτοναβίρη ακόμα και αν διακοπεί το συγχρησιμοποιούμενο φάρμακο.

■ Σχετική αντένδειξη: Αναμένεται σημαντική αύξηση των επιπέδων του συγχρησιμοποιούμενου φαρμάκου (ενδεικτικά: κάποιες στατίνες, παράγωγα της εργοταμίνης, κολχικίνη, σιζαπρίδη, μιδαζολάμη). Σύσταση: ΜΗΝ συνταγογραφείτε την νιματρελβίρη/ριτοναβίρη, λόγω κινδύνου σοβαρής τοξικότητας, εκτός εάν διακοπεί το συγχρησιμοποιούμενο φάρμακο. Εάν το συγχρησιμοποιούμενο φάρμακο μπορεί με ασφάλεια να διακοπεί ή να αντικατασταθεί προσωρινά, το διακόπτουμε από την πρώτη ημέρα χορήγησης νιματρελβίρης/ριτοναβίρης και το επαναχορηγούμε 3 ημέρες μετά την τελευταία δόση της νιματρελβίρη/ριτοναβίρης.

*** Προσοχή στην συγχρόνηση:** Αναμένεται αύξηση των επιπέδων του συγχρησιμοποιούμενου φαρμάκου (ενδεικτικά: κάποιες στατίνες, καρδιολογικά, αντισηκτικά, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, φάρμακα για στυτική δυσλειτουργία).

Σύσταση: Ιδανικά, να αποφεύγεται η νιματρελβίρη/ριτοναβίρη, εκτός αν το συγχρησιμοποιούμενο φάρμακο μπορεί να διακοπεί ή να αντικατασταθεί με ασφάλεια. Εναλλακτικά, ο συνταγογραφών ιατρός, ενδεχομένως με συμβουλή ειδικού, μπορεί να συγχρηγήσει το φάρμακο με τροποποίηση δοσολογίας, επιβλέψη για ανεπιθύμητες ενέργειες ή έλεγχο θεραπευτικών επιπέδων.

■ Επιτρέπεται η συγχρόνηση: δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Σύσταση: Συνέχιση του συγχρησιμοποιούμενου φαρμάκου χωρίς τροποποίηση της δόσης

Θα αλλάξει η πορεία της πανδημίας
από τον SARS-CoV-2 με τη χρήση
των νέων αντιικών φαρμάκων;

Δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά στοιχεία

Υποθετικό παράδειγμα

- 1-12 Απριλίου 2022
- 739 θάνατοι
 - 711 (96,2%) 65 +
- Εμβολιαστική κάλυψη 90%
- Αν όλοι έπαιρναν αντιικά τις πρώτες 5 ημέρες
 - <100 εισαγωγές / θάνατοι

Test 'n Treat : the new paradigm

- Ασθενής με συμπτώματα λοίμωξης αναπνευστικού < 5 ημερών
 - Κάνει τεστ εκτός νοσοκομείου
 - Εάν είναι θετικό
 - Έναρξη θεραπείας με αντι-ικό από το στόμα
 - Προμήθεια από το φαρμακείο της περιοχής κατοικίας
- Στόχοι
 - Ελάττωση της πίεσης στα επείγοντα στα νοσοκομεία
 - Αποτελεσματική πρόληψη σοβαρής νόσου
 - Μείωση εισαγωγών 90%
 - Μείωση διασωληνώσεων
 - Μείωση θανάτων
- Ελάττωση της πίεσης στο σύστημα Υγείας
 - Δεν υπάρχει ανάγκη για λήψη περιοριστικών μέτρων

Μετακίνηση του στόχου

Πρόληψη των μολύνσεων



Πρόληψη της σοβαρής νόσου

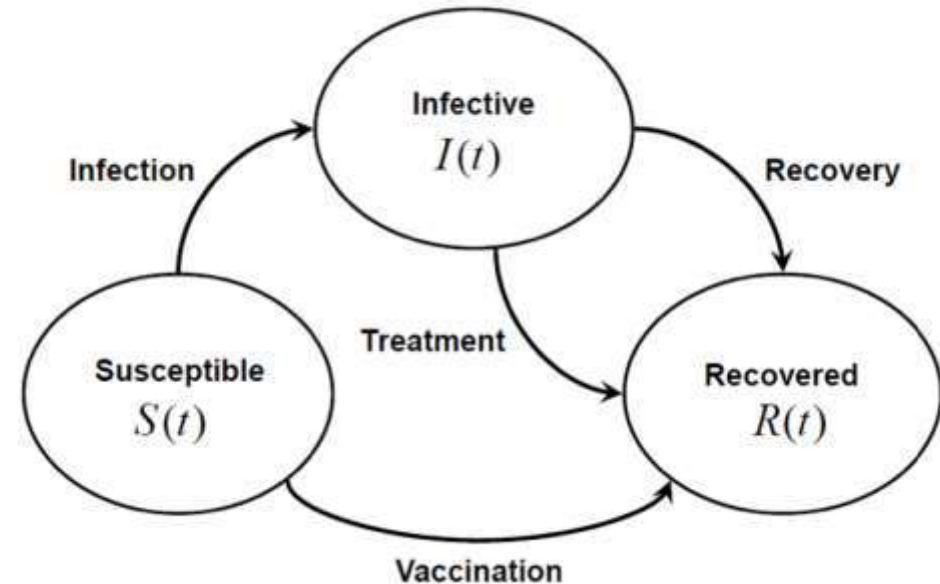
Πρόληψη της πίεσης στο σύστημα υγείας

Εμβόλια ή αντι-ιικά;

- Vaccines have three main properties:
 - First, they may reduce the probability that an exposed person becomes infected.
 - Second, they may reduce the severity of illness in those who do become infected.
 - Third, they may reduce the probability of onward transmission to others.
- Antiviral drugs can also have several effects:
 - First, they reduce the severity of illness in those who become infected.
 - Second, they may speed up recovery of those who are infected, thereby reducing the chances that others become infected.
 - Third, they can be used prophylactically, to reduce the probability of becoming infected in the first place.

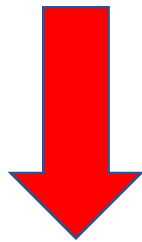
ON THE MANAGEMENT OF POPULATION IMMUNITY

- Once immune, individuals indirectly protect the remaining susceptibles, who benefit from a measure of herd immunity.
- Treatment and vaccination directly induce such herd immunity, which builds up over time.
 - Optimal treatment is shown to involve intervention at early stages of the epidemic
 - optimal vaccination defers intervention to later stages



Επίδραση των αντι-ιικών στην πανδημία

- Τα αντι-ιικά ελαττώνουν τον κίνδυνο σοβαρής νόσου και θανάτου
- Επομένως ελαττώνουν το κίνητρο (ΦΟΒΟΣ) για να αποφύγουν να μολυνθούν
 - Δεν τηρούν τα μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης
 - Δεν φοράνε μάσκα
 - Δεν εμβολιάζονται



- Μεγαλύτερη διασπορά και συντήρηση της πανδημίας

Διαθεσιμότητα στην Ελλάδα;

20.651.835

**εμβολιασμοί έχουν
πραγματοποιηθεί**

+10.654 την 12/04/2022

7.905.835

**εμβολιασμοί με τουλάχιστον 1
δόση έχουν πραγματοποιηθεί**

+493 την 12/04/2022

7.607.217

**ολοκληρωμένοι εμβολιασμοί έχουν
πραγματοποιηθεί**

+654 την 12/04/2022

5.713.435

εμβολιασμοί αναμνηστικής δόσης

+9.521 την 12/04/2022

Θέματα προς διαχείριση

- Κόστος
 - Εμβόλιο 10€
 - Αντι-ιικό > 500€
- Διαθεσιμότητα στις αναπτυσσόμενες χώρες
 - Πατέντα
- Προβλήματα αντοχής;
 - Αναδυόμενες παραλλαγές
- Ζητήματα εφοδιαστικής αλυσίδας στην Ελλάδα
 - Έγκαιρη παράδοση;

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την χορήγηση αντιικών φαρμάκων σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με νόσο COVID-19 (1/2)

- ❖ Θετικό Rapid Test ή PCR για SARS-CoV-2
- ❖ Πρώτες 5 ημέρες από την εμφάνιση συμπτωμάτων (η αίτηση υποβάλλεται εντός των 3 πρώτων ημερών)
- ❖ Απουσία κατάστασης κύησης ή θηλασμού
- ❖ Παρουσία παραγόντων κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο



Απαραίτητες προϋποθέσεις για την χορήγηση αντικών φαρμάκων σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με νόσο COVID-19 (2/2)

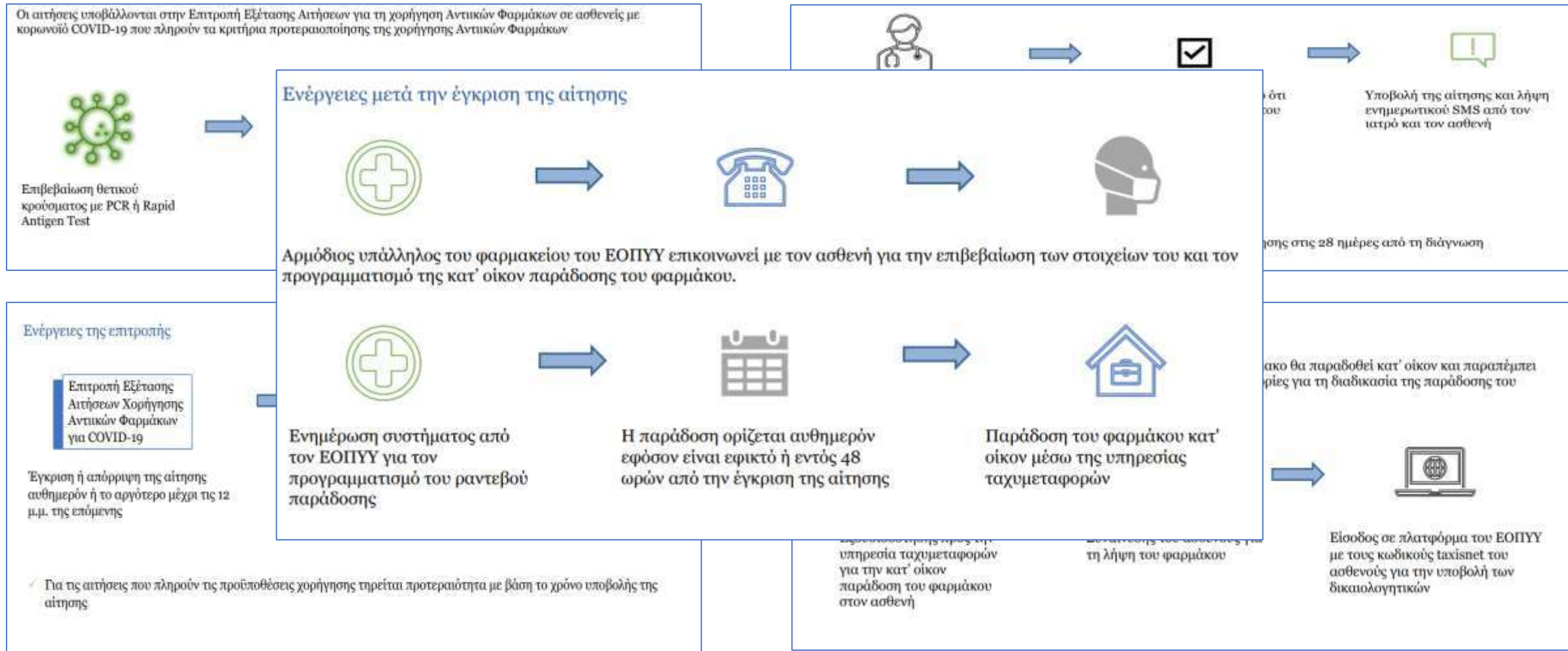
Παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο θεωρούνται:

- Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων
- Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου
- Κυστική ίνωση
- Καρκίνος συμπαγούς οργάνου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλη θεραπεία)
- Αιματολογικές κακοήθειες (ενεργός νόσος)
- Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες & 2-παθείς λόγω θεραπείας με Β-ειδικούς παράγοντες π.χ. Rituximab, υψηλές δόσεις και παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών, βιολογικοί παράγοντες
- HIV με CD4<200 κύτταρα/μL
- Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση ΠΡΟΣΟΧΗ : Μόνο για χορήγηση μολνουπιραβίρης (Lagevrio)
- Ηλικία ≥75 ετών

ή 2 ή περισσότεροι παράγοντες από τους κατωτέρω

- | | | | |
|-------------------|--|---|--|
| ο Ηλικία ≥ 65 | ο Χρόνια νεφρική νόσος (κάθαρση κρεατινίνης >30ml/min για να χορηγηθεί Paxlovid) | ο Χρόνια καρδιαγγειακή νόσος (εγκεφαλικό, έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειοπάθεια, ανευρύσματα, ΑΥ υπό θεραπεία) | ο Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια υπό οξυγονοθεραπεία |
| ο BMI ≥ 35 | ο Χρόνια ηπατική νόσος | ο Πνευμονική ίνωση | ο Θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία |
| ο ΣΔ υπό θεραπεία | | | |

Διαδικασία χορήγησης Αντι-ικών φαρμάκων κατά της COVID-19



Για το PAXLOVID δεν απαιτείται συναίνεση του ασθενούς, αλλά απαιτείται ο ασθενής να έχει άυλη συνταγογράφηση, γιατί μετά την έγκριση της αίτησης, ο θεράπων ιατρός πρέπει να συνταγογραφήσει το φάρμακο (από την πλατφόρμα της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, με την συνήθη διαδικασία)

Συμπεράσματα

- Τα αντι-ιικά φάρμακα είναι πολύτιμη προσθήκη στο οπλοστάσιο έναντι της πανδημίας
- ΔΕΝ αντικαθιστά αλλά συμπληρώνει το εμβόλιο
- Σημαντικοί περιορισμοί στην επίδραση τους στην πανδημία
 - Κοςτος
 - Διαθεσιμότητα
 - Διαχείριση
 - Αντοχή;
 - Αλληλεπιδράσεις / ειδικές ομάδες
- Το μέλλον θα δείξει την επίδρασή τους στην πορεία της πανδημίας



Ευχαριστώ