

## Paxlovid: scheda informativa delle caratteristiche farmacoterapeutiche

### A cura di:

Gloria Ravegnini, Università degli studi di Bologna, Società Italiana di Farmacologia, redazione di SIF Magazine.

Gianni Sava, Unità di Crisi SIF su SARS-CoV-2, coordinatore di SIF Magazine.

29 novembre 2021

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
 NICOLETTA BRUNELLO  
 ROMANO DANESI  
 ANNAMARIA DE LUCA  
 PATRIZIA HRELIA  
 MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

### Descrizione

Paxlovid è la combinazione dell'antivirale sperimentale PF-07321332 di Pfizer e di una bassa dose di ritonavir, un farmaco antiretrovirale tradizionalmente usato per trattare l'HIV.

Il 6 aprile 2021, Pfizer ha rilasciato la struttura di un inibitore dell'enzima 3CL<sup>PRO</sup> del virus SARS-CoV-2, denominato PF-07321332 (Fig. 1), che ha dimostrato di essere in grado di sopprimere la replicazione del virus nelle cellule umane a concentrazioni submicromolari [Macchiagodena, M et al, J Mol Graph Model. 2022; Halford B. *Chem. Eng. News.* 2021]

PF-07321332 è la prima molecola che ha come bersaglio la proteasi principale (3CL<sup>PRO</sup>) di SARS-CoV-2. 3CL<sup>PRO</sup> è responsabile della scissione delle poliproteine 1a e 1b di SARS-CoV-2. Senza l'attività di SARS-CoV-2 3CL<sup>PRO</sup>, le proteine 1a e 1b non strutturali (comprese le proteasi) non possono svolgere le loro funzioni, e di conseguenza viene inibita la replicazione virale [Ionescu MI, 2020; Muramatsu T, et al, 2021; Xiong M, et al, 2021].

In particolare PF-07321332 è un inibitore di un residuo cisteinico di 3CL<sup>PRO</sup> che è il responsabile dell'attività enzimatica della proteasi.

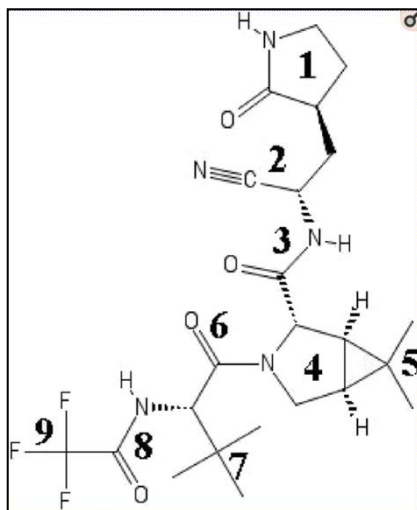


Figura 1. Struttura di PF-07321332

#### Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
 Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

#### Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
 Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

#### Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
 Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

#### Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
 Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



## Attività farmacologica documentata

La co-somministrazione di una bassa dose di ritonavir (un farmaco usato per il trattamento dell'HIV) aiuta a rallentare il metabolismo e la degradazione di PF-07321332, determinando un prolungamento della sua attività. Il ruolo di ritonavir (della classe dei farmaci anti-HIV inibitori della proteasi) è quello di rallentare il metabolismo di PF-07321332 in cui sono coinvolti gli enzimi del citocromo p450 e, di conseguenza, mantenere in circolo concentrazioni più elevate per tempi più lunghi.

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

Uno **studio di fase 1 (NCT04756531)**, condotto in doppio cieco e in cui sono state testate sia una dose singola sia dosi multiple, ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di PF-07321332 in individui sani. La dose iniziale di 150 mg è stata ricavata da informazioni non cliniche sulla farmacocinetica e sul metabolismo di PF-07321332 [Owen, D, 2021].

Il 5 Novembre 2021, Pfizer ha annunciato i primi risultati del **trial NCT04960202 EPIC-HR** (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients). Il trial EPIC-HR è uno studio in quadruplo cieco (NB: nel titolo del trial viene specificato doppio cieco, ma alla voce MASK è riportato che lo studio è stato condotto in modo che ai "Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor" fosse mascherato il tipo di trattamento proposto; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04960202>) su pazienti adulti non ospedalizzati affetti da CoViD-19, che sono ad alto rischio di sviluppare una malattia grave. L'analisi ad interim programmata ha mostrato una riduzione dell'89% del rischio di ospedalizzazione o morte per qualsiasi causa correlata alla CoViD-19 rispetto al placebo nei pazienti trattati entro tre giorni dall'insorgenza dei sintomi (endpoint primario). Al giorno 28, lo 0,8% dei pazienti trattati con Paxlovid è andato incontro a ospedalizzazione (3/389 ospedalizzati e 0 decessi), rispetto al 7,0% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo e sono stati ospedalizzati o sono deceduti (27/385 ospedalizzati con 7 decessi successivi) ( $p < 0,0001$ ). Tassi simili di ospedalizzazione o decesso correlati a CoViD-19 sono stati osservati in pazienti trattati entro cinque giorni dall'insorgenza dei sintomi. In particolare, l'1,0% dei pazienti trattati con Paxlovid è stato ricoverato (6/607 ospedalizzati, 0 decessi), rispetto al 6,7% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo (41/612 ospedalizzati con 10 decessi successivi), ( $p < 0,0001$ ). Complessivamente, nella popolazione globale, non sono stati segnalati decessi nei pazienti che hanno ricevuto Paxlovid rispetto a 17 (1,6%) decessi nei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



## **Analisi ad interim del trial EPIC-HR**

L'analisi ad interim ha valutato i dati di 1219 adulti arruolati entro il 29 settembre 2021. Al momento della decisione di interrompere il reclutamento di pazienti, l'arruolamento aveva raggiunto il 70% dei 3.000 pazienti previsti, provenienti da centri di sperimentazione clinica in tutto il Nord e Sud America, Europa, Africa e Asia, con il 45% dei pazienti negli Stati Uniti. Gli individui arruolati avevano una diagnosi, confermata da analisi di laboratorio, di infezione da SARS-CoV-2 entro un periodo di cinque giorni, con sintomi da lievi a moderati e dovevano avere almeno una condizione medica associata ad un aumentato rischio di sviluppare una CoViD-19 grave. Ogni paziente è stato randomizzato (1:1) per ricevere Paxlovid o placebo per via orale ogni 12 ore per cinque giorni.

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

## **Analisi dei dati di sicurezza del trial EPIC-HR**

La revisione dei dati di sicurezza ha incluso una coorte più ampia di 1881 pazienti in EPIC-HR, i cui dati erano disponibili al momento dell'analisi. Gli eventi avversi associati al trattamento erano comparabili tra Paxlovid (19%) e placebo (21%), la maggior parte dei quali di lieve intensità. Tra i pazienti valutabili per gli eventi avversi, sono stati osservati sia un minor numero di eventi avversi gravi (1,7% vs. 6,6%) sia di quelli che hanno portato all'interruzione della somministrazione del farmaco in studio (2,1% vs. 4,1%), rispettivamente nei pazienti trattati con Paxlovid rispetto a quelli che ricevevano il placebo.

## **EPIC Development Program**

Ad agosto e settembre, Pfizer ha avviato due studi di fase 2/3, **EPIC-SR** (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients), e **EPIC-PEP** (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Post-Exposure Prophylaxis) che non sono stati valutati nell'analisi ad interim. EPIC-SR mira a valutare l'efficacia e la sicurezza nei partecipanti con una diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 che non hanno fattori di rischio per malattie gravi. EPIC-PEP ha lo scopo di valutare l'azione di Paxlovid nel prevenire l'infezione da CoViD19 negli individui che hanno almeno 18 anni e vivono nella stessa famiglia di un individuo con un'infezione sintomatica confermata da SARS-CoV-2. Entrambi i trials EPIC-SR e EPIC-PEP non sono ancora conclusi

Il 16 novembre, Pfizer ha presentato ufficialmente una richiesta di approvazione alla FDA, che FDA sta ancora valutando.

In data 19/11/2021 EMA ha reso noto di aver avviato la procedura di revisione dei dati relativi all'uso di Paxlovid.

### **Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

### **Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

### **Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

### **Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Se approvato, Paxlovid sarà somministrato due volte al giorno per cinque giorni alla dose di 300 mg (due compresse da 150 mg) di PF-07321332 con una compressa da 100 mg di ritonavir.

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

## Bibliografia pertinente

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>

Characterization of the non-covalent interaction between the PF-07321332 inhibitor and the SARS-CoV-2 main protease. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 110 (2022) 108042. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2021.108042>

Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9124. <https://doi.org/10.3390/ijms22179124>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202?term=EPIC-HR&draw=2&rank=1>

Supervised Molecular Dynamics (SuMD) Insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332. *JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY* 2021, VOL. 36, NO. 1, 1646–1650. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1954919>

Considerations for the discovery and development of 3-chymotrypsin-like cysteine protease inhibitors targeting SARS-CoV-2 infection. *Current Opinion in Virology* 2021, 49:36–40. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.04.006>

Rethinking Remdesivir: Synthesis, Antiviral Activity, and Pharmacokinetics of Oral Lipid Prodrugs. *Antimicrob Agents Chemother* 65: e01155-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.01155-21>.

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)