

Título	Resumen de evidencia: Uso de Favipiravir en personas con COVID-19
Código de Identificación	04152020KCIH
Área Solicitante	COVID-19. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
Nombre	COVID-19. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
Fecha de Respuesta	15 04 2020
Fecha de Actualización	08 06 2020

Pregunta:

¿Es eficaz y segura la administración de Favipiravir en el manejo de pacientes con COVID-19?

Metodología: Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019).

Términos de Búsqueda: COVID 19, 2019 CoV, SARS-Cov2, Favipiravir. Avigan, T-705, Avifavir.

Tipos de estudio: Guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta-análisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios.

Fuentes de Información: Pubmed, Science Direct, Cochrane Library, Clinical Trials.

Antecedentes:

El favipiravir, un análogo de ácido nucleico de purina y un potente inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) indicado en el manejo de la Influenza y el Ebola, se considera para uso compasivo en COVID-19. La Administración Nacional de Productos Médicos (NMDA) de China dio aprobación de emergencia para este medicamento (1).

El 30 de mayo de 2020 el Ministerio de salud de Rusia aprobó una versión genérica del favipiravir llamada avifavir para el tratamiento de COVID-19.

El favipiravir, comercializado bajo la marca Avigan, es un medicamento antiviral utilizado para tratar la gripe en Japón (1). También se está estudiando para tratar otras infecciones virales. Es un derivado de la pirazinacarboxamida. Es fabricado por Toyama Chemical (Grupo Fujifilm) y fue aprobado para su uso médico en Japón en 2014 (10).

El fármaco ha sido aprobado para su uso en ensayos clínicos de la enfermedad coronavirus 2019 en China. En marzo de 2020, Italia aprobó el fármaco para su uso experimental contra COVID-19 y ha comenzado a realizar ensayos en tres de las regiones más afectadas por la enfermedad. Sin embargo, la Agencia Farmacéutica Italiana ha

recordado al público que las pruebas existentes en apoyo de este fármaco son escasas y preliminares (9).

En investigación:

Todos los estudios listados a continuación a la fecha de actualización de este documento no tienen aún resultados estudiaban el uso del favipiravir en COVID-19 y eran de tipo intervención.

Title	Status	Interventions	Phases	Locations	URL
Clinical Study To Evaluate The Performance And Safety Of Favipiravir in COVID-19	Active, not recruiting	Drug: Favipiravir Other: Placebo	Phase 3	Asst Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336904
Study of the Use of Favipiravir in Hospitalized Subjects With COVID-19	Recruiting	Drug: Favipiravir + Standard of Care Drug: Standard of Care	Phase 2	Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, United States Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States UMass Memorial Health Care, Worcester, Massachusetts, United States	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358549
Favipiravir in Hospitalized COVID-19 Patients	Not yet recruiting	Drug: Favipiravir Drug: Hydroxychloroquine	Phase 4	Shahid Modarres Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran, Islamic Republic of	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359615
Efficacy and Safety of Favipiravir in Management of COVID-19	Not yet recruiting	Drug: favipiravir Drug: Standard of care therapy	Phase 3	Faculty of Medicine Ain Shams University Research Institute- Clinical Research Center, Cairo, Non-US, Egypt	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04349241

Study on Safety and Efficacy of Favipiravir (Favipira) for COVID-19 Patient in Selected Hospitals of Bangladesh	Recruiting	Drug: Favipiravir Drug: Only Standard Treatment	Phase 2 Phase 3	Mahanagar General Hospital, Dhaka (Site-1), Mugda Medical College Hospital, Dhaka (Site-2), Kurmitola General Hospital, Dhaka (Site-3), Dhaka Medical College Hospital, Dhaka (Site-4), Dhaka, Bangladesh	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402203
Favipiravir vs Hydroxychloroquine in COVID - 19	Not yet recruiting	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Favipiravir Other: Routine care for COVID-19 patients	Phase 2 Phase 3	Royal College of Surgeons in Ireland - Bahrain, Manama, Bahrain	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387760
Favipiravir and HydroxyChloroquine Combination Therapy	Not yet recruiting	Combination Product: Favipiravir and Hydroxychloroquine	Not Applicable	King Abdulaziz Medical City, National Guard Health Affairs, Riyadh, Saudi Arabia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392973
Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Favipiravir in the Treatment of Mild to Moderate COVID-19	Recruiting	Drug: Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) Drug: Favipiravir (3600 mg + 1600 mg) Drug: Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) combined with Hydroxychloroquine Drug: Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) combined with Azithromycin Drug: Hydroxychloroquine Drug: Hydroxychloroquine combined with Azithromycin	Phase 3	Hacettepe University, School of Medicine, Ankara, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411433
Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019	Recruiting	Drug: Favipiravir Combined With Tocilizumab Drug: Favipiravir Drug: Tocilizumab	Not Applicable	Guiqiang Wang, Beijing, Beijing, China Peking University First Hospital, Beijing, Beijing, China Ezhou Central Hospital, Wuhan, Hubei, China Huoshenshan Hospital of Wuhan, Wuhan,	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310228

				Hubei, China Jinyintan Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan, Hubei, China	
Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19 : A Randomized Control Trial	Not yet recruiting	Drug: Oral	Phase 3	Assistant Professor Subsai Kongsangdao, Bangkok, Thailand	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303299

Fuente: estudios registrados en Clinical Trials el 8 de junio de 2020.

Resumen de evidencia:

A la fecha se han publicado dos ensayos clínicos, sin embargo, el estudio de Qingxian Cai (6) publicado en marzo de 2020 ha sido retirado temporalmente. Por lo tanto, solo está disponible el estudio de Chang Chen (7), un ensayo clínico aleatorizado, etiqueta abierta, de superioridad y multicéntrico, que comparó Favipiravir con Arbidol.

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento para la tasa de recuperación clínica en siete días correspondiente al desenlace principal. En resultados secundarios se reportó menor tiempo de síntomas como fiebre y la tos.

En análisis post-hoc del desenlace principal por estadio de la enfermedad, se encontró que para pacientes con enfermedad moderada la tasa de recuperación clínica al día 7 fue de 55.9% en el grupo de comparación y de 71.4% en el grupo de Favipiravir (P=0.0199). Mientras que para pacientes con enfermedad crítica, la tasa de recuperación clínica al día 7, fue nula en el comparador y de 5,6% en el grupo de Favipiravir (P = 0.47).

Respecto a la seguridad, se reportaron eventos adversos no serios en ambos grupos. Pruebas de función hepática (ALT, AST) anormales, elevación ácido úrico en suero, reacciones de síntomas psiquiátricos, reacciones del tracto digestivo.

Análisis de la evidencia: Se evaluó el riesgo de sesgo del ensayo clínico con la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (8), encontrando:

- No se reporta el método de generación de la secuencia de asignación, ni las estrategias para el ocultamiento de la misma, lo que conlleva a sesgo de selección, manifiesto en la carencia de distribución homogénea de las características de los participantes entre los grupos de comparación.

- No se realiza cegamiento de la intervención a ningún nivel.
- Aunque hubo pérdida de participantes (sesgo de desgaste) esta fue reportada con el motivo.

Otros hallazgos:

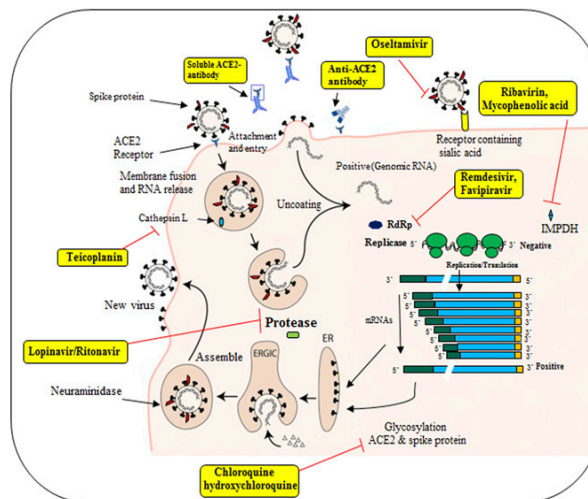
La frecuencia de eventos adversos reportados en el grupo de intervención no representa la totalidad de eventos reportados.

De otro lado, se considera que los investigadores hacen un supuesto fuerte para explicar las características de la prueba PCR, pues solo el 46.5% de los participantes del grupo intervención fueron positivos a la prueba PCR el día de enrolamiento y el 38.3% del grupo comparador. Además, cinco pacientes no tenían reporte de tomografía de tórax.

Observaciones farmacológicas

1. El favipiravir es una pequeña molécula que contiene alrededor del 60% de proteínas en el plasma, por lo que se esperaría que apareciera en la leche materna y fuera absorbido por el bebé, probablemente en pequeñas cantidades (LactMed, 2020).
2. El favipiravir tiene el mismo blanco terapéutico que el remdesivir, ambos son inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (imagen tomada de Yousefi et al. 2020)

Figure 1



Molecular mechanisms and therapeutic targets of drugs that have been used to treat COVID-19. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2 receptor; COVID-19, coronavirus disease-19; ER, endoplasmic reticulum; IMPDH, inosine monophosphate dehydrogenase; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase

Conclusiones:

- La evidencia actual, dada por un solo ensayo sugiere un beneficio potencial en la disminución de fiebre y tos. Pacientes con enfermedad moderada podrían tener beneficios en la tasa de recuperación clínica. Además, sugiere ser una intervención segura. Sin embargo, las limitaciones metodológicas del estudio no permiten recomendar el uso del Favipiravir en el manejo del COVID-19, al menos hasta que nueva evidencia esté disponible.
- El tratamiento del COVID 19 está en evolución en la medida que se adquieren nuevas evidencias, y por lo tanto se sugiere estar en proceso de permanente actualización.

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

1. El uso del favipiravir en el manejo del COVID 19 no tiene evidencia de calidad suficiente que permita recomendar su uso.
2. El uso del favipiravir sólo se puede usar en estudios experimentales aprobados por autoridad sanitaria y adecuadamente supervisados.

Recomendaciones para comunidad:

El favipiravir o su versión genérica avifavir, es un medicamento con un riesgo de toxicidad, y sólo puede usarse bajo indicación médica estricta.

Referencias:

1. Du, Y. X., & Chen, X. P. (2020). Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.
2. ClinicalTrials.gov. [Internet] Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336904?term=favipiravir&draw=2&rank=10>
3. ClinicalTrials.gov. [Internet] Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319900?term=favipiravir&draw=2&rank=11>
4. ClinicalTrials.gov. [Internet] Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346628?term=favipiravir&draw=2&rank=7>
5. ClinicalTrials.gov. [Internet] Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?term=favipiravir&draw=2&rank=8>
6. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... & Shen, C. (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
7. Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., ... & Yin, P. (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. Doi: 10.1101/2020.03.17.20037432

8. Cochrane Collaboration. (2008). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Collaboration.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. (2020). AIFA precisa, uso favipiravir per COVID-19 non autorizzato in Europa e USA, scarse evidenze scientifiche sull'efficacia. Consultado el 19 de abril de 2020 en <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-precisa-uso-favipiravir-per-covid-19-non-autorizzato-in-europa-e-usa-scarse-evidenze-scientifiche-sull-efficacia>
10. Shiraki, K., & Daikoku, T. (2020). Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & therapeutics*, 107512. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
11. *Drugs and Lactation Database (LactMed) 2006-2020*. (2020). Favipiravir. In National Library of Medicine (US).
12. Yousefi, B., Valizadeh, S., Ghaffari, H., Vahedi, A., Karbalaei, M., & Eslami, M. (2020). A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *Journal of cellular physiology*, 10.1002/jcp.29785. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jcp.29785>