



COMUNICADO N°2

Favipiravir y COVID-19

Comité Consultivo de Antimicrobianos SOCHINF

Fecha revisión: 25-01-21

Favipiravir (Avifavir®) corresponde a un profármaco antiviral de administración oral, inhibidor in vitro de la RNA polimerasa de algunos virus ARN (influenza, hantavirus, norovirus y coronavirus) (1), aprobado en Japón el año 2014 para uso en influenza resistente a otros antivirales y actualmente ha sido autorizado por Rusia y otros países en pacientes COVID-19, debido a información de su actividad in-vitro e in-vivo (2).

Los datos recientemente publicados sobre el uso de favipiravir (FVP) informan lo siguiente:

- Datos preliminares de un estudio aleatorio ruso, que permitió su autorización de uso en dicho país. Evaluó 2 esquemas de dosificación contra tratamiento usual, mostró una mayor proporción de aclaramiento viral al 5 y 10° día en comparación al tratamiento usual (aunque solo significativo para el 5° día) y una mediana de normalización de temperatura alta menor para el antiviral (3).
- Un estudio aleatorizado, prospectivo y abierto evaluó el uso precoz versus tardío en 89 pacientes con COVID-19, FVP no mejoró significativamente el clearance viral al 7° día. El 84,1% de los pacientes durante el tratamiento desarrolló hiperuricemia transitoria (4).
- Un estudio fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico evaluó la eficacia de FVP + cuidados de soporte versus cuidados de soporte en 150 pacientes con síntomas leves-moderados (incluido pacientes asintomáticos). FVP no logró demostrar beneficios debido a falta de significancia estadística en el criterio de valoración primario (clearance viral). Por otra parte, los eventos adversos observados fueron un 36% para FVP versus 8% en el grupo control (5).
- En un estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico, 63 adultos recibieron favipiravir con dosis de carga (mediana de 47,4 mg/kg) y mantención (mediana de 17,9 mg/kg/día) con una duración mediana total de 12 días. Se observó una mejoría clínica al 7° día en el 66,7% de los pacientes y del 85,7% al día 14. La mortalidad global al día 28 fue del 4,8%. Los pacientes recibieron además como tratamiento base cloroquina y Lopinavir/ritonavir. El análisis multivariado demostró que la edad avanzada, la gravedad de la enfermedad basal y las dosis de carga <45 mg/kg/día fueron factores predictores de fracaso para lograr la mejoría clínica al 7° día (6).
- Un meta-análisis de 13 estudios observacionales y randomizados sugiere una mejoría clínica significativa en el grupo de favipiravir al día 14 en comparación al grupo control con un riesgo relativo (RR) de 1,29 (IC95%: 1,08-1,54). Con una menor tasa de deterioro clínico en la rama de FVP, aunque no estadísticamente significativo al final del estudio OR 0,59 (IC95% 0,3-1,14). El meta-análisis, evaluó la eficacia y seguridad de FVP y no demostró diferencias significativas sobre el clearance viral (día 14: RR 1,06; IC95%: 0,84 a 1,33), ventilación no invasiva o soporte de oxígeno (OR 0,76; IC95%: 0,42 a 1,39) y efectos adversos (OR 0,69; 0,13–3,57). La calidad de los estudios incorporados es de baja certeza, con alta heterogeneidad y con un “n” estadístico pequeño (7).
- Un estudio de cohorte, prospectivo, no aleatorizado, observacional y abierto en Hungría, que incluyó 150 pacientes hospitalizados con COVID-19 con enfermedad moderada a grave que recibieron tratamiento con favipiravir (n = 75) u otros antivirales (n = 75). La progresión de la enfermedad, la mortalidad por todas las causas a los 14 días, la necesidad de ventilación mecánica y la tasa de negatividad de la PCR no se vieron afectadas en los pacientes que recibieron favipiravir (1600 mg dos veces al día el día 1, luego 600 mg dos veces al día durante un ciclo total de al menos



Sociedad Chilena de Infectología

10 días) en comparación con los que reciben otros antivirales (cloroquina/ hidroxiclороquina, oseltamivir o lopinavir/ritonavir) (8).

- Un estudio aleatorizado, prospectivo y abierto, evaluó la eficacia terapéutica de favipiravir combinado con interferón beta-1b inhalado en 89 pacientes adultos hospitalizados con neumonía COVID-19 de moderada a grave. El estudio no demostró diferencia en marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, lactato deshidrogenasa e interlequina-6), estancia hospitalaria o mortalidad a 14 días en comparación al grupo control (9).

Respecto a eventos adversos, favipiravir posee un perfil de seguridad establecido y caracterizado de más de 4000 pacientes (10). Los eventos adversos comunes (EA) incluyen EA gastrointestinales, elevaciones transitorias de ácido úrico, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de aspartato aminotransferasa (SGOT), aumento de alanina transaminasa (SGPT), reacciones de síntomas psiquiátricos y aumento de triglicéridos en sangre (10-13). La proporción de EA graves fue del 0,4% y la suspensión del 1,1% debido a EA. Se notificaron proporciones similares de EA entre dosis bajas y altas de favipiravir. Existe evidencia controversial sobre el potencial impacto en la prolongación del intervalo QTc, en especial en pacientes de riesgo. FVP demuestra un perfil de seguridad favorable con respecto a EA totales y graves (10,12). Algunos estudios han sugerido la necesidad de un monitoreo estrecho para evaluar el impacto sobre el sistema cardiaco y hepático durante el tratamiento, así como también la posibilidad – si fuese aplicable- de medición de niveles plasmáticos y tisulares del fármacos en pacientes críticos, incluso si es posible, del metabolito activo (14-17). Algunos datos sugieren que la exposición a FVP puede ser mayor en población asiática (14,17).

Favipiravir está contraindicado en mujeres embarazadas. Se ha encontrado también en espermatozoides; por lo tanto, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces tanto para mujeres como para hombres en edad reproductiva durante el curso y 7 días después de la terapia (18-19). Además, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad, insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal grave. FVP debe administrarse con cuidado en pacientes con gota o antecedentes de gota, con hiperuricemia. Además, se ha descrito una interacción farmacocinética con FVP en pacientes que reciben paracetamol, siendo necesario disminuir la dosis máxima recomendada del analgésico a 3 gr/día (20). Existe un riesgo potencial de interacción entre fármacos que inhiben la enzima aldehído oxidasa, por lo cual debe monitorizarse con cautela. Otro hallazgo de seguridad descrito es fiebre inducida por FVP en varios pacientes que recibieron el fármaco (21-22).

Por último, el 15 de enero del 2021, la División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE) en Chile, ha emitido recomendaciones clínicas basadas en evidencia a través de la metodología GRADE, recomendando no utilizar favipiravir como parte del tratamiento estándar, debido principalmente a la baja certeza de la evidencia disponible y al riesgo de presentar algún evento adverso. Su autorización sanitaria es transitoria, para uso dentro de estudios clínicos, así como también para uso en pacientes dentro del contexto acotado establecido por dos autorizaciones de uso provisional concedidos por el Instituto de Salud Pública. (23,24)

En resumen, dada la evidencia actual:

- No es posible definir el potencial beneficio de Favipiravir en el tratamiento de adultos con COVID-19. Buena parte de los estudios están en desarrollo, pre publicación o corresponden a informes preliminares sin una revisión por pares. Por lo anterior, es necesario ser cauteloso con las expectativas de la comunidad médica y de la ciudadanía y recalamos que se necesitan estudios de mayor calidad científica para establecer de forma precisa su efectividad.



Recomendación:

Con la evidencia actual no es posible definir si favipiravir es un medicamento efectivo para el tratamiento de pacientes con COVID-19 y no se recomienda por ahora su uso rutinario. En caso de utilizarse (aprobaciones específicas del ISP, estudios clínicos, etc.) debe ser usado bajo consentimiento informado y con farmacovigilancia activa.

REFERENCIAS

1. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Aug 16];100(2):446–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084488/>
2. McCreary EK PJ. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. - PubMed - NCBI. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Mar 23;7(4):ofaa105.
3. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, Gordeev IG, Ilin AP, Karapetian RN, Kravchenko DV, Lomakin NV, Merkulova EA, Papazova NA, Pavlikova EP, Savchuk NP, Simakina EN, Sitdekov TA, Smolyarchuk EA, Tikhomolova EG, Yakubova EV, Ivachtchenko AV. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 9:ciaa1176. doi: 10.1093/cid/ciaa1176. Epub ahead of print. PMID: 32770240; PMCID: PMC7454388.
4. Doi Y, Hibino M, Hase R et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64:e01897-20. PMID: 32958718 DOI: 10.1128/AAC.01897-20
5. Zarir F Udwardia, Pawan Singh , Hanmant Barkate, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis* . 2020 Nov 16; 103:62-71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142
6. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K et al. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: results from a multicenter observational study. medRxiv. Posted July 13, 2020. Preprint (not peer reviewed). DOI: 10.1101/2020.06.24.20133249
7. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 2020; 17:141. PMID: 32972430 DOI: 10.1186/s12985-020-01412-z
8. Szabo BG, Lenart KS, Petrik B et al. Role of favipiravir in the treatment of adult patients with moderate to severe COVID-19: a single-center, prospective, observational, sequential cohort study from Hungary. medRxiv. Posted December 9, 2020. Preprint (not peer reviewed). DOI: 10.1101/2020.11.26.20238014
9. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, Pandak N, Al Balushi Z, Al Bahrani M, Al Salami I, Al-Zakwani I. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:538-543. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.008.
10. Victoria Pilkington, Toby Pepperrell, Andrew Hill. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic?. *Journal of Virus Eradication* Volume 6, Issue 2, April 2020, Pages 45-51. [https://doi.org/10.1016/S2055-6640\(20\)30016-9](https://doi.org/10.1016/S2055-6640(20)30016-9)
11. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, et al. Favipiravir Use in COVID-19: Analysis of Suspected Adverse Drug Events Reported in the WHO Database. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4427-4438
12. Mishima E, Anzai N, Miyazaki M, Abe T. Uric Acid Elevation by Favipiravir, an Antiviral Drug. *Tohoku J Exp Med*. 2020 Jun;251(2):87-90. doi: 10.1620/tjem.251.87. PMID: 32536670.
13. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, Sharma P, Bhardwaj P, Sharma P, Lugova H, Krishnapillai A, Islam S, Haque M, Misra S. Favipiravir Use in COVID-19: Analysis of Suspected Adverse Drug Events Reported in the WHO Database. *Infect Drug Resist*. 2020 Dec 14;13:4427-4438. doi: 10.2147/IDR.S287934. PMID: 33364790; PMCID: PMC7751706.
14. Eloy P, Solas C, Touret F et al. Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108:188. PMID: 32350860 DOI: 10.1002/cpt.1877.



15. Du YX, Chen XP. Response to "Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2". Clin Pharmacol Ther. 2020; 108:190. PMID: 32353191 DOI: 10.1002/cpt.1878.
16. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020; 9;215-221. PMID: 32372695 DOI: 10.1177/2048872620922784
17. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clin Pharmacol Ther. 2020; 108:242-247. PMID: 32246834 DOI: 10.1002/cpt.1844
18. Nagata, A.K. Lefor, M. Hasegawa, M. Ishii Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic Disaster Med Public Health Prep, 9 (2015), pp. 79-81
19. Delang, R. Abdelnabi, J. Neyts Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses Antivir Res, 153 (2018), pp. 85-94
20. Zhao Y, Harmatz JS, Epstein CR et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. Br J Clin Pharmacol. 2015. 80:1076-85. PMID: 25808818 DOI: 10.1111/bcp.12644
21. Takoi H, Togashi Y, Fujimori D et al. Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: a report of two cases. Int J Infect Dis. 2020; 101:188-190. PMID: 32992014 DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1450
22. Kurita T, Ishida K, Muranaka E et al. A favipiravir-induced fever in a patient with COVID-19. Intern Med. 2020;59:2951-2953. PMID: 33191372 DOI: 10.2169/internalmedicine.5394-20
23. Sitio web: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/Informe-GPC_-busqueda-y-sintesis_FAVIPIRAVIR_ACT_V3.pdf Visitado el 19-01-21
24. Sitio web: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/> Visitado el 19-01-21