

Guía clínica 5: Uso recomendado de FAVIPIRAVIR

Actualización: 15/6/2021

Pregunta clínica: ¿Cuáles son las circunstancias clínicas para la indicación de Favipiravir, Esquemas/tiempos terapéuticos, y condiciones en las que se puede utilizar en pacientes COVID-19?

Audiencia de interés: Médicos generales y especialistas, y secundariamente, tomadores de decisión.

Práctica actual: La Agencia Estatal de Medicamentos y tecnologías en Salud (AGEMED) ha otorgado a el registro sanitario de Favipiravir comprimido recubierto 200mg (AVIFAVIR), Registro No 1174791/2020 – indicación terapéutica: Influenza Tipo A, Tipo B.

Metodología de la guía: Se lleva adelante una revisión sistemática de la literatura (RSL) en base a criterios definidos en la guía técnica estandarizada de revisiones sistemáticas de Cochrane, utilizando el sistema GRADE de evaluación de evidencia para la toma de decisiones.

La evidencia: El Favipiravir ha demostrado en varios ensayos clínicos de Fase III efectos sobre la aceleración de la depuración del ARN del SARS-CoV-2, aunque los datos son limitados. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con precaución, dados los posibles factores de confusión en estos estudios, como terapias coadyuvantes y la falta de un estándar de cuidados (SoC) uniforme en el marco de estos ensayos clínicos.

El meta-análisis realizado por Shrestha, D.B., Budhathoki, P., Khadka, S. et al no mostró diferencias significativas entre los dos grupos en el aclaramiento viral (día 14: RR 1,06, 95% IC 0,84-1,33), ventilación no invasiva o requerimiento de oxígeno (OR 0,76, IC 95% 0,42-1,39) y efectos adversos (OR 0,69, 0,13-3,57). Si bien los resultados muestran una mejora clínica significativa en el grupo de Favipiravir el día 14 en comparación con el grupo de control (RR 1,29 IC 95% 1,08-1,54). Las tasas de deterioro clínico fue menos probable en el grupo Favipiravir, aunque estadísticamente no significativo (OR 0,59; IC del 95%: 0,30-1,14) al final del estudio (7-15 días).

RECOMENDACIONES:

1. La evidencia actual revisada sugiere que favipiravir no mejora el estado clínico ni la mortalidad de los pacientes tratados respecto a placebo la evidencia se refiere a estudios clínicos de fase 3, podrían existir beneficios potenciales en el tiempo de hospitalización, la necesidad de ingreso en la UCI y la permanencia en ella, todas estas variables secundarias exploratorias, que es necesario evaluar en los ensayos clínicos en curso, por lo que no se sugiere utilizar favipiravir como parte del tratamiento estándar.

2. Se recomienda su uso en el marco de ensayos clínicos, indicados etapas tempranas de la infección, fases de la enfermedad donde frenar la carga viral se considera una intervención adecuada, no se ha demostrado efecto en cuadros graves y sobre otras variables exploratorias (secondary endpoints) como ingreso en UCI o UTI, necesidad de ventilación.

3. Este medicamento se contempla fuera de indicación en el marco de este protocolo y se utiliza como uso compasivo. Para la utilización de Favipiravir, se deben seguir los

circuitos habituales de los medicamentos utilizados fuera de sus indicaciones aprobadas (off-label).

Referencias:

1. Shrestha, D.B., 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* 17, 141 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01412-z>
2. Udwardia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, Kadam J, Wu W, Caracta CF, Tandon M. 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.* 2021 Feb;103:62-71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33212256; PMCID: PMC7668212.
3. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, Chen G, Wang K, Yu J, Wu Z, Chen X, Wang G. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:110825. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110825. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33378989; PMCID: PMC7524677.
4. Duvignaud A, Lhomme E, Pistone T, Onaisi R, Sitta R, Journot V, Nguyen D, Peiffer-Smadja N, Crémer A, Bouchet S, Darnaud T, Poitrenaud D, Piroth L, Binquet C, Michel JF, Lefèvre B, Lebeaux D, Lebel J, Dupouy J, Roussillon C, Gimbert A, Wittkop L, Thiébaud R, Orne-Gliemann J, Joseph JP, Richert L, Anglaret X, Malvy D; COVERAGE study group. Home Treatment of Older People with Symptomatic SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): A structured Summary of a Study Protocol for a Multi-Arm Multi-Stage (MAMS) Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Several Experimental Treatments to Reduce the Risk of Hospitalisation or Death in outpatients aged 65 years or older (COVERAGE trial). *Trials.* 2020 Oct 13;21(1):846. doi: 10.1186/s13063-020-04619-1. PMID: 33050924; PMCID: PMC7552584.
5. Hanna CR, Blyth KG, Burley G, Carmichael S, Evans C, Hinsley S, Khadra I, Khoo S, Lewsley LA, Jones RR, Sharma R, Taladriz-Sender A, Thomson EC, Scott JT. Glasgow Early Treatment Arm Favipiravir (GETAFIX) for adults with early stage COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020 Nov 19;21(1):935. doi: 10.1186/s13063-020-04891-1. PMID: 33213530; PMCID: PMC7675389.
6. McMahon JH, Lau JSY, Roney J, Rogers BA, Trubiano J, Sasadeusz J, Molton JS, Gardiner B, Lee SJ, Hoy JF, Cheng A, Peleg AY. An adaptive randomised placebo controlled phase II trial of antivirals for COVID-19 infection (VIRCO): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020 Oct 13;21(1):847. doi: 10.1186/s13063-020-04766-5. PMID: 33050947; PMCID: PMC7552590.
7. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FFS, El Ghafar MSA, Soliman S, Elbahnasawy M, Badawi R, Tageldin MA. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol.* 2021 Mar;166(3):949-954. doi: 10.1007/s00705-021-04956-9. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492523; PMCID: PMC7829645.

8. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... Liu, L. (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>Chen, C., Zhang, Y., Huang, J., Yin, P., Cheng, Z., Wu, J., ... Wang, X. (n.d.).
9. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>Delang, L., Abdelnabi, R., & Neyts, J. (2018, May 1). Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Research*, Vol. 153, pp. 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>Du, Y.-X., & Chen, X.-P. (n.d.). Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* |. <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
10. Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial of AVIFAVIR in Hospitalized Patients with COVID-19.