



COMUNICADO - SOCHINF Favipiravir como terapia en pacientes COVID-19

Respecto de la reciente autorización de importación del fármaco Avifavir por el Instituto de Salud Pública, correspondiente a 250.000 comprimidos, en respuesta a solicitud efectuada por la Asociación de Municipalidades con Farmacia Popular (ACHIFARP) amparados en el artículo 99 del Código Sanitario, que permite provisionalmente distribución, venta o expendio y uso de productos farmacéuticos sin registro en Chile, quisiéramos puntualizar:

Favipiravir (Avifavir®) corresponde a un fármaco 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.

La información científica disponible muestra:

- Un estudio aleatorizado efectuado en China en 29 pacientes COVID-19, no mostró beneficios en la reducción de la carga viral o en el tiempo desde la randomización a la mejoría clínica, comparado con Baloxavir y contra tratamiento usual ³.
- Otro estudio aleatorizado en pacientes con neumonía por COVID-19 (n=236), logró mejoría clínica a los 7 días más alta que Umifenovir (Arbidol) y hubo menor tiempo en resolución de tos y fiebre, aunque solo en el subgrupo de neumonía moderada ⁴. En este estudio destacó un perfil de seguridad con elevación de enzimas hepáticas, síntomas psiquiátricos y afectación gastrointestinal igual en ambos grupos, mientras que el grupo de Favipiravir hubo elevación de ácido úrico de forma más frecuente.
- Datos preliminares de un estudio aleatorio ruso que probó 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 ⁵.

Como antecedente adicional, existe discusión de si las dosis utilizadas en los estudios podrían ser insuficientes para lograr los objetivos farmacodinámicos en pacientes críticos ⁶, proponiendo esquemas con dosis más altas a partir de modelaciones farmacocinéticas, aun sin evaluación ⁷, por lo que aún no existe certeza en la dosificación.

Además, por tratarse de un medicamento aún sometido a estudios clínicos en esta nueva indicación, recién se está conociendo su perfil de seguridad, y su capacidad de interactuar con otros

medicamentos ⁹. También se ha observado elevación del ácido úrico y prolongación de QT ⁸ y ya han reportado 2 casos de síndrome neuroléptico maligno ¹⁰.

Es así entonces que:

- La evidencia actual, con pocos estudios publicados y bajo número de pacientes, no permite definir el valor 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.
- Por lo anterior, aun se debe ser cautelosos en las expectativas de la comunidad médica y de la ciudadanía y recalamos que es necesario contar con mayor cantidad de estudios científicos adecuados para establecer de forma precisa su efectividad y seguridad antes de establecer una recomendación clínica.
- La administración en nuestra población debe seguir rigurosos y responsables procesos de seguimiento médico a fin evitar lamentables reacciones adversas, idealmente en contexto de estudios de investigación adecuadamente estructurados a cargo de equipos especializados.

TABLA ESTUDIOS CLÍNICOS

| Estudio (Link) | Lugar | Intervención | Control | Outcome | Resultado | valor p o RR |
|----------------|--|---|--|--|---|--------------|
| Lou | China Pacientes hospitalizados ECA Tratamiento usual: lopinavir/ritonavir ó darunavir/cobicistat, arbidol e interferón | 1600 ó 2200 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 8 horas hasta como máximo 14 d + tratamiento usual (n=9) | Baloxavir + tratamiento usual (n=10) vs tratamiento usual (n=10) | % con carga viral (-) día 14 | FVP 70% v/s BAL 77% vs Control 100% | - |
| | | | | Tiempo desde la randomización a la mejoría (días) | FVP 14 v/s BAL 14 vs Control 15 | - |
| | | | | Seguridad | ↑ Trig; Hepatotoxicidad, rash, diarrea (igual en todos) | - |
| Chen | China, ECA | 1600 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 12 horas día 7- 10 d + tratamiento usual (n=116) | UMI + tratamiento usual (n=120) | Recuperación clínica al 7° día (todos los pacientes) | FVP 61.2% v/s UMI 51.6% | P= 0.1396 |
| | | | | Recuperación clínica al 7° día (no UCI- neumonía moderada) | FVP 71.4% v/s UMI 55.9% | P= 0.0199 |
| Ivashchenko | Rusia, ECA (Preliminar) | 1600 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 12 horas día 2- 14 d (n=20) + 1800 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 800 mg/dosis cada 12 horas día 2- 14 d tratamiento usual (n=20) Total 40 pacientes | Tratamiento usual (n=20) | Aclaramiento viral al día 5 | FVP 62.5% vs control 30% | P=0.018 |
| | | | | Aclaramiento viral al día 10 (outcome principal) | FVP 92.5% vs control 80% | P=0.155 |
| | | | | Mediana de normalización de temperatura (<37°C), días | FVP 2 días vs control 4 días | p=0.007 |
| | | | | Mejoría imágenes al día 15 | FVP 90% vs control 80% | P=0.283 |

ECA: Estudio clínico aleatorizado; FVP: Favipiravir; BAL: Baloxavir; Tri: triglicéridos; UMI: Umifenovir (arbidol)

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. Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 Aug 16];2020.04.29.20085761. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.29.20085761>
4. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Aug 16];2020.03.17.20037432. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
5. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova N V, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 9 [cited 2020 Aug 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32770240>
6. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020 Jun 29 [cited 2020 Aug 16];cts.12827. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.12827>
7. Eloy P, Solas C, Touret F, Mentré F, Malvy D, Lamballerie X, et al. Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2020 Aug 16];108(2):188–188. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1877>
8. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 Aug 16];9(3):215–21. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2048872620922784>
9. Zhao Y, Harmatz JS, Epstein CR, Nakagawa Y, Kurosaki C, Nakamura T, et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Aug 16];80(5):1076–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808818/>
10. Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 May 22; doi: 10.1016 / j.ajem.2020.05.042.

Comité Consultivo de Antimicrobianos SOCHINF
Directorio Sociedad Chilena de Infectología
(sochinf@sochinf.cl)

Santiago, 19 de agosto de 2020