



Sporočilo št 11

31. 03. 2020

Kategorija: strokovna javnost

Skupina: klinična preskušanja

Naslov: Registrirano zdravilo favipiravir za zdravljenje COVID-19

Znanstvena osnova: Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid) je protivirusna učinkovina, ki so jo odkrili z rešetanjem kemijskih knjižnic. Deluje tako, da selektivno zavira od RNA odvisno RNA polimerazo (RdRp). Natančnejši mehanizem delovanja razkriva, da gre za predzdravilo, saj se favipiravir šele znotraj celice s celičnimi encimi fosforibozilira do aktivne oblike, favipiravir ribofuranozil-5'-trifosfata (favipiravir-RTP), tega pa nato kot substrat (lažni purinski nukleotid) prepozna RdRp, kar vodi v zaviranje RNA polimerazne aktivnosti. Vključitev lažnih nukleotidov v virusno RNA povzroči njeno visoko stopnjo mutacij, ki ustvarjajo neživi virusni fenotip. Ker je katalitična domena RdRp ohranjena med številnimi tipi RNA virusov, ima favipiravir širokospektralno protivirusno delovanje. Učinkovit je ne le proti številnim tipom in podtipom virusa gripe, vključno s podtipom ptičje gripe, temveč tudi ostalim RNA virusom, kot so arenavirusi, hantavirusi, bunjavirusi, norovirusi in filovirusi, ki povzročajo hemoragično mrzlico. Zaradi edinstvenega mehanizma delovanja favipiravir predstavlja tudi obetavno zdravilno učinkovino v boju proti ostalim RNA virusom, kot je SARS-CoV-2.

Zdravilo favipiravir je od leta 2014 registrirano na Japonskem za zdravljenje gripe, vendar le za posamezne podtype virusa in v posebnih okoliščinah bolezni. Preučevali so ga tudi pri zdravljenju ebole. V preteklem tednu sta bili objavljeni dve klinični raziskavi uporabe favipiravirja pri zdravljenju COVID-19 na Kitajskem. Cai in sodelavci so v nerandomizirani, odprti klinični raziskavi na 80 bolnikih s potrjeno okužbo s SARS-CoV-2 in brez težkega poteka bolezni primerjali zdravljenje s favipiravirjem (35 bolnikov; 1. dan: 1600 mg, 2. – 14. dan: 600 mg, dvakrat dnevno, per os) s kombinacijo lopinavir / ritonavir (45 bolnikov; 400 mg /

100 mg, dvakrat dnevno, per os). Obe skupini sta sočasno prejemali tudi inhalacije interferona- α (5 milijonov enot, dvakrat dnevno). Ob zdravljenju s favipiravirjem so opisali statistično značilno in klinično pomembno skrajšanje časa kužnosti iz 11 dni na 4 dni ($p < 0,001$) ter povečanje deleža bolnikov z izboljšanjem sprememb na pljučih, ocenjenih s preiskavo s CT, 14 dni po začetku zdravljenja iz 62 % na 91 % ($p = 0,004$). Kmalu zatem so Chen in sodelavci objavili preliminarne in trenutno še nerecenzirane rezultate prospektivne, odprte, randomizirane klinične raziskave. Vključili so 236 bolnikov z diagnosticirano COVID-19 pljučnico, z različno hudim potekom bolezni ter primerjali zdravljenje s favipiravirjem (116 bolnikov; 1. dan: 1600 mg, 2. do 7-10. dan: 600 mg, dvakrat dnevno, per os) in zdravljenje z umifenovirjem, ki se v Rusiji in na Kitajskem uporablja za zdravljenje gripe (120 bolnikov; 200 mg, trikrat dnevno, 7 – 10 dni, per os). Na celotni skupini bolnikov niso dokazali povečanja deleža bolnikov s kliničnim izboljšanjem 7 dni po začetku zdravljenja s favipiravirjem (61 %) v primerjavi z umifenovirjem (52 %; $p = 0,1396$). Izboljšanje pa so dokazali za skupino bolnikov z zmernim potekom bolezni (71 % vs 56 %; $p = 0,0199$), ki je predstavljala veliko večino vseh vključenih bolnikov.

Favipiravir je teratogen, kar zahteva dodatno previdnost pri uporabi. Sicer pa ima v dosedanjih kliničnih raziskavah ugoden profil neželenih učinkov z blagimi gastrointestinalnimi težavami in asimptomatskimi dvigi sečne kisline. Možnost peroralnega zdravljenja in relativno majhno tveganje za interakcije z zdravili pa predstavljajo dodatne prednosti zdravila.

Trenutno poteka več kliničnih raziskav, ki preučuje učinkovitost favipiravirja kot samostojno ali kombinirano zdravljenje COVID-19 (NCT04310228, NCT04303299).

Mnenje: Favipiravir nakazuje učinkovitost pri zdravljenju COVID-19 pri bolnikih brez težkega poteka bolezni, vendar so dokazi omejeni na dve odkriti klinični študiji. Za dokončno potrditev učinkovitosti favipiravirja pri zdravljenju COVID-19 bomo morali počakati na rezultate potekajočih kliničnih študij. (Pripravil: ŽJ, MA, LK)

Vir:

1. Furuta et al. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017, 93, 449-463. DOI: 10.2183/pjab.93.027.

2. Furuta et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013,100, 446-454. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.

3. Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare Japan. Report on the Deliberation results: Avigan Tablet 200 mg 4 March 2014. Dostopno na <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>

4. Sissoko et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS medicine* 2016,

13:e1001967.

5. Cai et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*, article in press: doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007

6. Chen et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Preprint not peer-reviewed: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

7. Baranovich T et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol.* 2013, 87(7), 3741-3751. DOI: 10.1128/JVI.02346-12.
