

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 20.03.2020	Version
	Date version actuelle: 6.11.2020	1.2
Rédacteur : F. Curtin, P. Vetter	Approuvé par : C. Samer, groupe guidelines COVID	
Favipiravir (Avigan®) et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

A retenir

- Le favipiravir est un inhibiteur de l'ARN polymérase virale dépendante de l'ARN, enregistré au Japon pour certaines viroses.
- Il y a peu d'essais cliniques dans le COVID-19 et généralement avec une méthodologie de robustesse limitée.
- Des évidences faibles suggèrent une possible efficacité du favipiravir contre SARS-Cov2, demandant confirmation dans des essais cliniques bien conduits.
- La sécurité du favipiravir paraît favorable avec, néanmoins, des risques de QT long, d'hyperuricémie et d'augmentation des tests hépatiques. Un risque de tératogénéicité est par ailleurs rapporté.
- L'utilisation du favipiravir en dehors d'un essai clinique n'est actuellement pas justifiée.

Molécule

Le favipiravir (FPV) est un inhibiteur à large spectre de l'ARN polymérase virale dépendante de l'ARN.

Une phosphoribosylation est nécessaire pour le transformer en ribofuranosyl-5'-triphosphate de favipiravir qui bloque l'ARN polymérase. Le domaine catalytique de ces polymérases est conservé dans différents virus à ARN et le favipiravir s'est révélé actif contre la grippe, les arénavirus, les bunyavirus et les filovirus (Furuta et al 2017) ainsi que d'autres virus à ARN (Delang et al 2018 ; ShirakiDaikoku 2020).

Actuellement, il n'est pas enregistré en Suisse, aux États-Unis ou en Europe, mais seulement au Japon, et peut-être en Chine pour la grippe. Cependant, le favipiravir est mentionné dans le plan suisse de lutte contre la pandémie de grippe (BAG).

Données cliniques pour le COVID-19

Selon une revue de Dong et al (2020), dans un essai avec 80 patients COVID-19 sponsorisé par le CDC chinois à Shenzhen, le favipiravir aurait eu une " action plus puissante " que celle du lopinavir/ritonavir avec un meilleur profil de sécurité. Aucune autre donnée de l'étude n'est disponible et les données sources sont en chinois.

Une petite étude non-randomisée (Cai, Engineering, 2020) de 35 patients infectés par le SARS-CoV-2 traités par favipiravir (1600mg à J1, 2x600mg J2-14)+ IFN- α versus 45 patients traités par lopinavir (400 mg J1-14, puis 2x100 mg)/ritonavir (RTV) + IFN- α a retrouvé une diminution de la clairance virale avec FPV, ainsi qu'une amélioration de l'imagerie dans 91.4% (FPV) versus 62.2% (RTN) des cas (P =

0.004) et moins d'effet indésirables sous FPV. Les données étaient exploratoires, sans comparaison sans traitement, et le degré d'évidence est de ce fait très faible.

Quelques essais cliniques ont été publiés sur le favipiravir durant l'été et l'automne mais avec des designs peu robustes qui ne permettent pas de tirer de solides conclusions :

- Une petite étude chinoise (Lou et al 2020), publiée fin octobre 2020 mais dont le rapport complet n'est pas encore disponible, a comparé le favipiravir à du baloxavir et un contrôle sans montrer une meilleure efficacité du favipiravir sur le groupe contrôle.
- Dans un essai randomisé en ouvert (open-label) japonais avec 89 patients hospitalisés, le favipiravir (1800mg 1x/j suivi de 800mg x2/j) a été comparé dans un design où on comparait le traitement précoce (1 jour après l'infection déclarée) ou retardé (6 jours après l'infection), le critère primaire, soit la clairance virale à 6 jours après initiation du traitement, était plus favorable dans le traitement précoce (67%) comparé au traitement retardé (56%) mais pas de manière statistiquement significative (Doi et al 2020).
- Les résultats intermédiaires d'un essai adaptatif de phase 2/3 russe avec 3 groupes de 20 patients avec infection de sévérité modérée testant placebo, favipiravir (1600 x2/j puis 600 x2/j) et favipiravir (1800 mg x2/j suivi de 800 mg x2/j) montrait une clairance virale à 5 jours de 63% dans les groupes favipiravir vs 30% dans le groupe placebo ce qui était significatif statistiquement (Ivachenko et al 2020). L'essai continue actuellement.

Quelques séries de cas japonaises ont également été publiées :

- Une série de trois cas de patients japonais a rapporté une amélioration rapide de la pneumonie et une clairance virale avec un traitement combiné de favipiravir (1800mg x2/j, puis 800mg x2/j) avec l'association lopinavir/ritonavir (Koba et al 2020) ; il s'agit d'une série de cas et les conclusions qu'on peut en tirer sont limitées.
- Une autre série de 11 cas japonais qualifiés de sévères a montré une bonne réponse avec une combinaison de favipiravir (1800 mg x2/j suivi de 800 mg x2/j) et de méthylprédnisolone, cette combinaison médicamenteuse a permis d'éviter une ventilation artificielle à 10 sur les 11 cas (Murohashi et al 2020).
- Une série de 3 cas japonais dont deux en état de pneumopathie sévère fait état de succès thérapeutique avec le favipiravir (1800mg x2/ suivi de 800 mg x2/j) (Takahashi et al 2020).

Sur le plan de l'investigation pharmacologique et mécanisme d'action du favipiravir, un point intéressant est à noter: le favipiravir semble avoir une distribution tissulaire marquée au niveau pulmonaire, ce qui n'est pas le cas du remdesivir par exemple, ceci semble se traduire par une clairance virale plus rapide au niveau des voies respiratoires ; ceci pourrait être un avantage thérapeutique si l'efficacité de cette molécule se confirme (Wang Chen 2020). Néanmoins, une étude in vitro n'a par ailleurs pas retrouvé d'activité antivirale anti-SARS-CoV-2 du favipiravir sur des cellules Vero infectées. (Jeong, BioRxiv 2020).

En termes de sécurité, ce traitement a été administré à doses plus élevées que les doses utilisées habituellement contre la grippe dans un essai clinique contre la maladie à virus Ebola, dans lequel il a semblé être bien toléré. (Sissoko, PlosMed 2016) Une revue récente (Pilkinson et al 2020) établit que les points à surveiller avec le favipiravir sont essentiellement l'hyperuricémie, la tératogénicité, les

risques de prolongation du QT et des perturbations des tests hépatiques. La sécurité médicamenteuse à court terme semble globalement rassurante, la sécurité sur le long terme reste par contre peu connue.

Références

BAG Influenzapandemic plan www.bag.admin.ch › [influenza-pandemieplan-ch.pdf.download.pdf](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/inf/inf_00001/inf_00001_00001.pdf)

Cai Q et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study Engineering (Beijing). 2020 Mar 18 doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007 [Epub ahead of print]

Doi Y et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19 Antimicrob. Agents Chemother. 2020 doi:10.1128/AAC.01897-20

Dong L1, Hu S2, Gao J1. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/14/1/14_2020.01012/_article

Furuta Y1, Komeno T2, Nakamura T3. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017;93(7):449-463. doi: 10.2183/pjab.93.027.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/>

Ivashchenko AA 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. Online ahead of print

Jordan PC1, Stevens SK1, Deval J1. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. Antivir Chem Chemother. 2018 Jan-Dec;26:2040206618764483. doi: 10.1177/2040206618764483.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890544/>

Japan Health Authorities Evaluation <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>

Koba H et al. Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia patients treated successfully with a combination of lopinavir/ritonavir plus favipiravir: Case series Clin Case Rep. 2020 Sep 25;10.1002/ccr3.3358. doi: 10.1002/ccr3.3358. Online ahead of print.

Murohashi K et al. Outcome of early-stage combination treatment with favipiravir and methylprednisolone for severe COVID-19 pneumonia: A report of 11 cases. Respir Investig. 2020 Nov; 58(6): 430–434. Published online 2020 Aug 28. doi: 10.1016/j.resinv.2020.08.001

Lou Y et al Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial Eur J Pharm Sci 2020 Oct 25;105631. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105631. Online ahead of print.

Pilkington V et al. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? J Virus Erad. 2020 Apr; 6(2): 45–51.

Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections.

Pharmacol Ther. 2020 Feb 22:107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725820300401?via%3Dihub>

Takahashi H Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 100: 283–285. Published online 2020 Aug 21. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.047

Wang Y, Chen L Tissue distributions of antiviral drugs affect their capabilities of reducing viral loads in COVID-19 treatment. *Eur J Pharmacol.* 2020 Dec 15; 889: 173634. Published online 2020 Oct 6. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173634