

Favipiravir rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19

Setting: Ospedaliero e non ospedaliero

Intervento: Favipiravir

Confronto: Trattamento standard

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trattamento standard	Rischio con Favipiravir				
Numero di pazienti negativizzati	823 per 1.000	856 per 1.000 (774 a 947)	RR 1.04 (0.94 a 1.15)	694 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6, a}	⊕⊕○○ BASSA ^b	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto nullo sul numero di pazienti negativizzati
Numero di pazienti con insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio	400 per 1.000	444 per 1.000 (156 a 1.000)	RR 1.11 (0.39 a 3.19)	19 (1 RCT) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c, d}	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul numero di pazienti con insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio
Mortalità per tutte le cause a fine trattamento o al più lungo follow-up	8 per 1.000	4 per 1.000 (1 a 28)	RR 0.56 (0.09 a 3.51)	527 (5 RCT) ^{1,2,3,4,6}	⊕⊕○○ BASSA ^e	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe ridurre il rischio di mortalità
Numero pazienti dimessi	790 per 1.000	877 per 1.000 (719 a 1.000)	RR 1.11 (0.91 a 1.35)	407 (3 RCT) ^{3,4,6}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{f, g}	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul numero di pazienti dimessi ma le prove sono molto incerte
Numero di pazienti che presentano un miglioramento della malattia polmonare (valutata con TAC)	276 per 1.000	315 per 1.000 (249 a 398)	RR 1.14 (0.90 a 1.44)	228 (2 RCT) ^{3,5}	⊕⊕○○ BASSA ^h	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul numero di pazienti che presentano un miglioramento della malattia polmonare (valutata con la TAC).
Numero pazienti con qualsiasi eventi avverso	288 per 1.000	426 per 1.000 (251 a 732)	RR 1.48 (0.87 a 2.54)	571 (4 RCT) ^{3,4,5,6}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{i, j}	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il rischio di qualsiasi evento avverso ma le prove sono molto incerte
Numero di pazienti con eventi avversi seri	4 per 1.000	4 per 1.000 (0 a 38)	RR 0.99 (0.11 a 8.85)	511 (3 RCT) ^{4,5,6}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{k, l}	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe aver un effetto nullo sul rischio di eventi avversi seri, ma le prove sono molto incerte

Favipiravir rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19

Setting: Ospedaliero e non ospedaliero

Intervento: Favipiravir

Confronto: Trattamento standard

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trattamento standard	Rischio con Favipiravir				
Tempo di negativizzazione	Lo studio di Udwardia 2020 riporta che il tempo alla negativizzazione è numericamente a favore del favipiravir HR: 1.367 (0.944, 1.979). Lo studio di Ruzhentsova 2020 che non ci sono differenze tra i due gruppi per il tempo di negativizzazione HR: 1.28 (0.92, 1.79). Cumulativamente sembra esserci una differenza significativa a favore del Favipiravir HR: 1.32 (1.03, 1.69)			(2 RCT) ^{4,5}	⊕⊕○○ BASSA ^k	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe velocizzare il tempo di negativizzazione
Durata dell'ospedalizzazione (tempo alle dimissioni)	Lo studio riporta che la durata dell'ospedalizzazione e quindi il tempo alle dimissioni è statisticamente a favore del favipiravir HR: 1.406 (0.974, 2.030)			(1 RCT) ⁴	⊕⊕○○ BASSA ^k	Lo studio riporta che il favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe ridurre la durata dell'ospedalizzazione
Numero di pazienti che presentano una progressione della malattia COVID-19	6 per 1.000	10 per 1.000 (1 a 90)	RR 1.50 (0.16 a 14.09)	368 (2 RCT) ^{5,6}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{l, m}	Il Favipiravir rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il numero di pazienti che presentano una progressione della malattia ma le prove sono molto incerte

Note

- Nello studio di Luo 2020 entrambi i gruppi ricevono un trattamento standard che prevede la somministrazione di Lopinavir/Ritonavir o darunavir/cobicistat e umifenovir, in combinazione con interferone α , nello studio di Dabbous 2020 il gruppo di controllo (trattamento standard) riceve idrossiclorochina+oseltamivir
- Abbassato di due livelli per un alto rischio rispetto alla cecità dei sanitari in tutti gli studi, un rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci di trattamento in tutti gli studi, un rischio alto rispetto al reporting dei dati relativi agli esiti secondari in uno studio e poco chiaro in un altro studio
- Abbassato di due livelli per un alto rischio rispetto alla cecità dei sanitari, un rischio poco chiaro su come i pazienti sono stati distribuiti nei bracci di trattamento, ed un rischio poco chiaro rispetto al reporting dei dati relativi agli esiti secondari
- Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa
- Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in tutti gli studi, rispetto al reporting rischio alto in uno studio e poco chiaro in un altro, rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci di trattamento in tutti gli studi e rischio poco chiaro rispetto all'incompletezza dei dati relativi agli esiti in uno studio
- Abbassato di due livelli per un alto rischio rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in tutti gli studi e rispetto al reporting dei dati relativi agli esiti secondari in uno studio, un rischio poco chiaro nella generazione della sequenza di randomizzazione in uno studio e rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento in tutti gli studi
- Abbassato di due livelli per elevata eterogeneità: $I^2=87\%$
- Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in entrambi gli studi e rispetto al reporting bias in uno studio, rischio poco chiaro rispetto alla generazione della sequenza di randomizzazione in uno studio e all'occultamento dell'assegnazione ai bracci di trattamento in entrambi gli studi
- Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in tutti gli studi e rispetto al reporting dei dati relativi agli esiti in uno studio, rischio poco chiaro rispetto alla generazione della sequenza di randomizzazione in uno studio e all'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento in tutti gli studi

- j. Abbassato di due livelli per elevata eterogeneità: I²=75%
- k. Abbassato di due livelli per un alto rischio di distorsione rispetto alla cecità dei partecipanti e dei clinici/ricercatori e rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento in tutti gli studi, uno studio a rischio poco chiaro rispetto all'incompletezza dei dati relativi agli esiti
- l. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza
- m. Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione rispetto alla cecità dei partecipanti e dei clinici/ricercatori e rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci di trattamento in entrambi gli studi

Bibliografia

1. Dabbous HM, El-Sayed MH, El Assal G, et al. . A Randomized Controlled Study Of Favipiravir Vs Hydroxychloroquine In COVID-19 Management: What Have We Learned So Far?, 29 September 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [+<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-83677/v1>]
2. 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. medRxiv. 2020:2020.04.29.20085761. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20085761>.
3. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 9]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1176. doi:10.1093/cid/ciaa1176
4. Udwardia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, 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:S1201-9712(20)32453-X. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.142. Epub ahead of print.
5. Ruzhentsova T, Chukhliaev P, Khavkina D, Garbuzov A, Oseshnyuk R, Soluyanov T, et al. Phase 3 Trial of Coronavir (Favipiravir) in Patients with Mild to Moderate COVID-19. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3696907> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3696907>
6. Balykova LA, Granovskaya MV, Zaslavskaya KY, Simakina EN, Agaf'ina AS, Ivanova AY, et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multi center clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. Infectious diseases: News, Opinions, Training. 2020;9:16-29.