

# Клиническая эффективность и безопасность Эргоферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях: критическая оценка с позиций доказательной медицины

Никифоров В.В.<sup>1</sup>, Руженцова Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

В обзоре представлены результаты критической оценки эффективности и безопасности Эргоферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) с позиций доказательной медицины. В открытых источниках найдены данные о 6 зарегистрированных (grls.ru) рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Проведен их статистический анализ: объединенные оценки средних значений, стандартные отклонения, *t*-критерий Стьюдента в модификации Уэлча, точный критерий Фишера, оценка общего риска смещения (Risk of bias). Все РКИ – проспективные, проведенные в параллельных группах, с технически правильно выполненной рандомизацией: 4 с двойным слепым плацебо-контролем, 2 открытых сравнительных (осельтамивир). Эргоферон принимали – 715 человек, плацебо и осельтамивир – 554 и 172 пациента соответственно. Проанализированы следующие критерии: средняя длительность лихорадки (достижение температуры тела  $\leq 37,2$  °C); тяжесть симптомов ОРВИ по «площади под кривой» (AUC); доля пациентов с ухудшением течения заболевания (развитие осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации); доля пациентов с хотя бы одним нежелательным явлением. По дизайну, методологии, качеству изложения результаты РКИ соответствуют современным этическим требованиям и стандартам, а клиническая эффективность и безопасность применения Эргоферона при ОРВИ, включая грипп, у взрослых и детей с 6 мес доказана в ходе РКИ, из них 4 с наиболее высоким уровнем доказательности – РКИ с двойным слепым плацебо-контролем.

## Ключевые слова:

грипп, доказательная медицина, лечение, острые респираторные вирусные инфекции, рандомизированные клинические исследования, Эргоферон

**Для цитирования:** Никифоров В.В., Руженцова Т.А. Клиническая эффективность и безопасность Эргоферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях: критическая оценка с позиций доказательной медицины // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 4. С. 84–97. doi: 10.24411/2305-3496-2019-14011

Статья поступила в редакцию 05.11.2019. Принята в печать 03.12.2019.

Журнал для непрерывного медицинского образования врачей

# Eficacia clínica y seguridad de Ergoferon en influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas: una evaluación crítica desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia

VV Nikiforov <sup>1</sup>, Ruzhentsova T.A. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institución Educativa Autónoma Estatal Federal de Educación Superior "Universidad Nacional Rusa de Investigación Médica nombrada en honor a N.I. Pirogov "del Ministerio de Salud de Rusia, Moscú, Rusia

<sup>2</sup> FBSI "Instituto Central de Investigación de Epidemiología" Rospotrebnadzor, Moscú, Rusia

La revisión presenta los resultados de una evaluación crítica de la eficacia y seguridad de Ergoferon con influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas (IVRA) desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia. En fuentes abiertas, se encontraron datos sobre 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) registrados (grls.ru). Se realizó su análisis estadístico: estimaciones combinadas de valores medios, desviaciones estándar, pruebas t de Student en la modificación de Welch, pruebas exactas de Fisher y evaluación del riesgo global de sesgo (Riesgo de sesgo).

Todos los ECA son prospectivos, realizados en grupos paralelos, con aleatorización técnicamente correcta: 4 con control placebo doble ciego, 2 comparaciones abiertas (oseltamivir). Ergoferon fue tomado por 715 personas, placebo y oseltamivir por 554 y 172 pacientes, respectivamente. Se analizaron los siguientes criterios: duración media de la fiebre (alcanzar temperatura corporal  $\leq 37,2$  °C); gravedad de los síntomas de IVRA según el "área bajo la curva" (AUC); la proporción de pacientes con un empeoramiento del curso de la enfermedad (desarrollo de complicaciones que requieren antibióticos u hospitalización); proporción de pacientes con al menos un evento adverso. En términos de diseño, metodología, calidad de presentación, los resultados de los ECA cumplen con los requisitos y estándares éticos modernos, y la eficacia clínica y la seguridad del uso de Ergoferon en IVRA, incluida la influenza, en adultos y niños a partir de los 6 meses de edad. Esto ha sido demostrado en el curso de los ECA, de los cuales, 4 con el mayor nivel de evidencia, son ECAs con control doble ciego con placebo.

## Palabras clave:

influenza, medicina basada en evidencia, tratamiento, infecciones virales respiratorias agudas, ensayos clínicos aleatorizados, Ergoferon

**Para cita:** Nikiforov V.V., Ruzhentsova T.A. Eficacia clínica y seguridad de Ergoferon en la influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas: una evaluación crítica desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia // Enfermedades infecciosas: noticias, opiniones, formación. 2019. Vol. 8, No. 4. P. 84–97. doi: 10.24411 / 2305-3496-2019-14011

El artículo fue recibido el 05.11.2019 Aceptado para imprimir el 12.03.2019.

Una de las razones más comunes para las visitas al médico de atención primaria son las infecciones virales respiratorias agudas (IVRA) [1]. La importancia de las infecciones virales respiratorias agudas en la práctica clínica se debe no tanto a la gravedad del curso (con excepción de la infección por influenza), como a su alta prevalencia, sino desde un punto de vista epidemiológico: la incidencia. Según el informe estatal "Sobre el estado del bienestar sanitario y epidemiológico de la población en la Federación de Rusia en 2018" Las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores han ocupado constantemente el primer lugar en el ranking de enfermedades en términos de daño económico durante la última década. En 2018, causaron daños significativos en términos monetarios: más de 500 millones de rublos [2, 3]. Es este hecho el que determina su importancia socioeconómica, que se define en la práctica mundial con el término "carga de enfermedad".

La carga de IVRA, incluida la influenza, es significativa tanto en nuestro país (Rusia) como en el extranjero [4, 5]. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año entre el 5 y el 10 % de la población mundial se enferma de gripe, y entre 3 y 5 millones de personas tienen un curso grave [6]. Se sabe que la mayoría de las personas se recuperan de una gripe sin complicaciones. Pero al mismo tiempo, la gripe puede causar complicaciones que pueden provocar enfermedades graves y la muerte. El grupo de riesgo incluye niños pequeños, ancianos, mujeres embarazadas y mujeres dentro de las 2 semanas posteriores al parto, pacientes con patología del sistema nervioso y enfermedades crónicas del sistema respiratorio, sistema cardiovascular, enfermedades metabólicas, así como personas con inmunidad debilitada [7]. Un estudio modelo reciente ha demostrado que cada año se producen en todo el mundo hasta 646 000 casos de muerte respiratoria asociados con la gripe estacional [8]. Se ha acumulado una gran cantidad de datos sobre el alto riesgo de complicaciones en la influenza grave y las afecciones/enfermedades asociadas con IVRA [9–11].

A pesar de la tendencia general de IVRA a la autolimitación, la variabilidad de los síntomas y la gravedad de su curso dependen del patógeno específico [12]. Dado que la identificación del virus no suele ser un procedimiento de rutina en la práctica ambulatoria, a menudo solo es posible interpretar los síntomas clínicos teniendo en cuenta la situación epidémica.

Las manifestaciones clínicas de IVRA son inespecíficas. Independientemente del patógeno, los síndromes más característicos en IVRA son intoxicación febril, respiratoria/catarral. Además, la fiebre con influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas se considera un tipo de marcador biológico y clínico, un indicador no solo de la gravedad de la viremia, sino también un pronóstico de la gravedad del curso de la enfermedad y sus complicaciones.

Los problemas del tratamiento de IVRA no dejan de discutirse activamente: la abundancia y variedad de cepas de virus respiratorios no permite transferir enfermedades asociadas a la categoría de infecciones controladas debido a la falta de vacunas y otros medios de profilaxis específicos para cada patógeno, y los resultados publicados y las conclusiones de numerosos estudios clínicos a menudo son contradictorios.

En el tratamiento de la influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas en nuestro país (Rusia) y en el mundo, se utilizan diversos enfoques [13]. Pero todos incluyen varios puntos clave: la vacunación contra la influenza como medida preventiva, el uso de medicamentos quimioterapéuticos antivirales y el tratamiento sintomático.

A pesar del éxito de la profilaxis específica y la quimioterapia para la influenza, debido a la variabilidad antigénica del patógeno, existen varios problemas, por ejemplo, efectividad insuficiente de la vacunación, resistencia a los medicamentos quimioterapéuticos. Actualmente, entre el 0,5% y el 1,0% de los aislamientos de influenza A (H1N1) pdm09 son resistentes al oseltamivir [14, 15]. Aunque las

vacunas siguen siendo la mejor manera de reducir la carga general de influenza, existe el problema de una respuesta inmunitaria insuficiente a la vacunación contra la influenza, incluso en personas sanas, en particular en niños pequeños y ancianos [6, 16, 17]. En general, se acepta que los inhibidores de la neuraminidasa son los fármacos de elección para el tratamiento de la gripe. Sin embargo, según varios autores, debe evitarse su uso excesivo, principalmente debido a fenómenos indeseables. Se requiere una selección precisa de los pacientes que realmente necesitan tratamiento [6]. También se ha demostrado, por ejemplo, que la terapia sintomática no reduce el riesgo de un curso complicado de IVRA; la evidencia de su efectividad es limitada y de baja calidad [2].

Obviamente, este conjunto de intervenciones es absolutamente insuficiente para solucionar los problemas de un paciente con IVRA, y la búsqueda de alternativas seguras y eficaces para su prevención y tratamiento es crucial [6]. Es por eso que en varios países, incluida Rusia, no solo se recomienda el uso de medicamentos etiotrópicos y sintomáticos, sino también medicamentos de acción etiopatogénica y patogénica, incluidos los antihistamínicos inmunotrópicos, antiinflamatorios.

Este enfoque es coherente con la tendencia actual de la farmacología moderna: la búsqueda de medicamentos que puedan prevenir y tratar eficazmente las IVRA, incluida la influenza. Como intervenciones, se consideran tanto las vacunas contra varios agentes causales de IVRA como los fármacos antivirales e inmunotrópicos [18, 19]. Por ejemplo, actualmente hay un estudio activo de la contribución de los interferones a la respuesta antiviral [20, 21]. Se ha establecido que los interferones (IFN) de los tipos 1 y 2 proporcionan una respuesta antiviral y antiinflamatoria en el organismo durante las infecciones virales debido al efecto antivírico directo y la activación de la reactividad inmunológica al virus con la participación de CD4 +, CD8 +, interleucinas y otros factores de defensa inmunológica. La investigación se centra no solo en las características de la respuesta al interferón, sino también en la posibilidad de crear fármacos que puedan proporcionar una amplia gama de actividad antiviral.

En relación con el cambio de paradigma de la medicina moderna, el papel del médico de atención primaria (terapeuta de distrito, médico general) hoy no se limita solo a la implementación rutinaria de intervenciones diagnósticas y preventivas, aunque es su adecuada conducta la que asegura en gran medida la pronta recuperación y prevención de las complicaciones de IVRA, incluida la influenza. El cuidado del bienestar del paciente en el contexto de la preservación de su salud pasa a primer plano, lo que actualiza la necesidad de una elección razonable de un fármaco antiviral de amplio espectro altamente eficaz con un mínimo de eventos adversos (EA).

Un enfoque clave para elegir cualquier intervención médica es evaluar el equilibrio entre los posibles riesgos y beneficios para el paciente. Su implementación práctica en la medicina moderna se ha simplificado enormemente con el advenimiento de dicha herramienta para buscar información médica confiable y respuestas a preguntas clínicas como la medicina basada en evidencia (MBE).

La MBE es un componente necesario de la práctica de rutina de todo médico, tanto para la elección informada de la mejor intervención para un paciente en particular, como para la estrategia clínica para resolver un problema similar. Es óptimo utilizar la MBE no como un dogma o un factor de evidencia de datos a menudo poco clara, sino como una herramienta necesaria para obtener información confiable para resolver un problema específico de un paciente.

Es importante comprender que las guías, recomendaciones de todo tipo, basadas en los avances más recientes en la MBE, no siempre tienen en cuenta la variación individual entre pacientes. No pretenden sustituir el juicio de un médico con respecto a pacientes específicos o situaciones clínicas especiales. Y hoy, incluso el llamado enfoque mecanicista, en mayor medida inherente a las escuelas extranjeras, alienta a los médicos a pensar en el contexto de los problemas del paciente y no seguir ciegamente las recomendaciones. Por ejemplo, la Infectious Diseases Society of America, en sus últimas guías clínicas de 2018 para el manejo de pacientes con influenza estacional, establece explícitamente que "... la

adherencia a estas guías es voluntaria y la decisión final sobre su aplicación debe ser tomada por el médico, teniendo en cuenta las circunstancias individuales del paciente "[7].

Es importante comprender que en las guías hay recomendaciones de todo tipo, basadas en los avances más recientes en la MBE, pero no siempre tienen en cuenta la variación individual entre pacientes. No pretenden sustituir el juicio de un médico con respecto a pacientes específicos o situaciones clínicas especiales. Y hoy, incluso el llamado enfoque mecanicista, en mayor medida inherente a las escuelas extranjeras, alienta a los médicos a pensar en el contexto de los problemas del paciente y no seguir ciegamente las recomendaciones. Por ejemplo, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, en sus últimas guías clínicas de 2018 para el manejo de pacientes con influenza estacional, establece explícitamente que "... la adherencia a estas guías es voluntaria y la decisión final sobre su aplicación debe ser tomada por el médico, teniendo en cuenta las circunstancias individuales del paciente "[7].

En tal situación, un enfoque crítico de los resultados de los ensayos clínicos y la capacidad de evaluarlos de manera razonable e independiente en publicaciones pueden ayudar. Dado que existen ciertas limitaciones incluso para los DM con mayor nivel de evidencia y fuerza de recomendaciones de los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) con control doble ciego con placebo, que se consideran los DM "gold standard", es precisamente el diseño del estudio lo que dificulta la extrapolación de los resultados a toda la población. De hecho, en los ECA de alta calidad, la muestra de pacientes está tan estrictamente regulada por los criterios de inclusión en el estudio que puede diferir significativamente de las características de los pacientes habituales con la nosología estudiada, y esto, a su vez, no permite los resultados del estudio para ser aplicados a un paciente específico en una cita. Pero a pesar de esta característica de los ECA doble ciego controlados con placebo, actualmente no existe una alternativa a ellos, ya que es este diseño de estudio es el que minimiza los errores sistemáticos que pueden distorsionar los resultados obtenidos.

Por lo tanto, a pesar de que los ECA a menudo son criticados por su diseño, metodología general y las revisiones sistemáticas basadas en ellos plantean dudas sobre la calidad de la evidencia, hasta la fecha, las revisiones sistemáticas y los metanálisis basados en ECA siguen estando en la cima de la lista del pedestal de persuasión de datos de la DM.

En el contexto de lo anterior, entre los muchos medicamentos existentes en el arsenal de un médico para IVRA, llama la atención Ergoferon (LLC NPF Materia Medica Holding, Rusia), un medicamento de tipo regulatorio capaz de atacar la patogenia De IVRA [22, 23].

Ergoferon es un fármaco combinado creado sobre la base de anticuerpos purificados por afinidad procesados contra IFN- $\gamma$ , histamina y coreceptor CD4 de linfocitos T [22]. Ergoferon se produce en tabletas y formas de dosificación líquidas. Cabe destacar el interés por la droga y su reconocimiento no solo en nuestro país, sino también en el exterior. Además de la Federación Rusa, el medicamento está registrado en 14 países y también está en proceso de registro en varios países. Al mismo tiempo, se debe prestar especial atención al hecho de que, en el ejemplo del expediente del primero de los componentes activos de Ergoferon, anticuerpos purificados por afinidad procesados tecnológicamente contra IFN- $\gamma$ , expertos de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos - del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.) también estaban familiarizados con el medicamento, la MHRA (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud) en el curso de consultas científicas clasificó el medicamento como biológico en su opinión y recomendó el uso de un enfoque regulatorio estándar para su registro [24].

De acuerdo con las instrucciones oficiales para el uso médico del medicamento, Ergoferon está indicado para el tratamiento de infecciones virales respiratorias agudas, incluida la influenza, así como para otras enfermedades infecciosas e inflamatorias del sistema respiratorio y la prevención de complicaciones bacterianas de infecciones virales [22]. Los componentes incluidos en el preparado

tienen un único mecanismo de acción en forma de aumento de la actividad funcional del receptor CD4, receptores para IFN- $\gamma$  e histamina. Vale la pena señalar que las reacciones, en cuya implementación están involucrados los "objetivos" del medicamento, no tienen diferencias relacionadas con la edad, por lo que no es necesario seleccionar un régimen para pacientes de diferentes edades; Ergoferon está recomendado para uso en adultos y niños a partir de los 6 meses.

El uso combinado de los componentes del fármaco activa los mecanismos universales de defensa antiviral, que juegan un papel fundamental en el desarrollo de la respuesta inmune, independientemente del tipo de virus. Bajo la influencia de los componentes de Ergoferon, aumenta la producción de IFN- $\gamma$  e IFN- $\alpha$ , mejora la recepción de IFN- $\gamma$ , aumenta la sensibilidad de las células al IFN y se normaliza el estado de las citocinas, se regula la actividad del receptor CD4, que se presenta en los macrófagos y en los linfocitos T-helper del 1° y 2° tipo. El efecto combinado de Ergoferon sobre el sistema IFN, junto con la activación de los procesos de reconocimiento del virus por parte de los linfocitos CD4, proporciona un efecto antiviral pronunciado. Ergoferon también tiene acción antiinflamatoria y antihistamínica, que se realiza debido al efecto regulador sobre las reacciones dependientes de histamina y la producción de citocinas antiinflamatorias. Como resultado, hay una disminución de la permeabilidad vascular, una disminución de la duración y gravedad de los síntomas catarrales y reacciones alérgicas que acompañan al proceso infeccioso [22, 23].

La singularidad del mecanismo de acción de Ergoferon asociado con su acción antiviral, antiinflamatoria y antihistamínica combinada, que son más significativas en la etiopatogenia y las manifestaciones clínicas de ARVI, fue la razón para evaluar su eficacia y seguridad para el tratamiento de ARVI, incluida la influenza, desde el punto de vista de la DM.

El propósito de la revisión es evaluar la calidad de la evidencia de la eficacia y seguridad de Ergoferon en el tratamiento de IVRA según los datos de ECA incluidos en el registro de aprobaciones para ensayos clínicos (EC) en el sitio web del Registro Estatal de Medicamentos ([grls.ru](http://grls.ru)).

### **Metodología: estrategia de búsqueda y selección de datos para revisión**

La principal pregunta clínica que se responderá durante el análisis de los resultados del ECA de Ergoferon es si el medicamento es efectivo y seguro para ARVI, incluida la influenza.

Para responder a la pregunta planteada, se realizó una búsqueda en fuentes abiertas en Internet. Ergoferon fue seleccionado como palabra clave. La búsqueda de información no restringió los resultados por idioma, fecha o estado de publicación.

La estrategia de recuperación de información para esta revisión incluyó la referencia a los sitios web oficiales: registros de EC en nuestro país (Rusia) y en el extranjero para recopilar información de ECA registrados sobre el fármaco. Se realizó una búsqueda en los siguientes registros: Registro Estatal de Medicamentos ([grls.ru](http://grls.ru)); ClinicalTrials.gov ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)); Plataforma internacional de registro de ensayos clínicos (ICTRP) OMS ([www.who.int/ictrp/search/en](http://www.who.int/ictrp/search/en)).

También evaluamos las publicaciones encontradas en el dominio público, incluidas PubMed, EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, según los resultados de los ECA registrados de Ergoferon.

En ausencia de datos sobre los resultados de los ECA en fuentes abiertas en presencia de información en los registros rusos e internacionales de EC, así como para aumentar la representatividad de los datos sobre la evaluación de la seguridad (obtener información en el marco de la farmacovigilancia), se solicitaron informes de EC a la empresa de fabricación como patrocinadora del estudio. Los datos proporcionados se utilizan para obtener y evaluar información estadística y se incluyen en la revisión.

La revisión incluye solo ECA que comparan Ergoferon con placebo u oseltamivir en personas de cualquier edad y sexo con IVRA, incluida la influenza.

Se encontró información sobre 6 ECA registrados en el registro de permisos para realizar EC en el sitio web del Registro Estatal de Medicamentos (grls.ru). De estos, 2 estudios están disponibles en ClinicalTrials.gov.

Se encontraron en el dominio público 85 publicaciones de texto completo en ruso e inglés con información sobre más de 20 estudios, incluidos ECA doble ciego controlados con placebo, utilizando la palabra clave Ergoferon. De acuerdo con el propósito de la revisión, se seleccionaron 4 publicaciones del conjunto de datos encontrados en base a los resultados de 4 ECA [25–28]. Los datos de 2 estudios no se publicaron (se están preparando para su publicación), se utilizaron informes sobre EC.

Esta revisión incluye los resultados de todos los estudios encontrados y se realizó un análisis estadístico utilizando estimaciones de desviación estándar y media agrupadas. La duración media de la fiebre y la gravedad de los síntomas se analizaron con el área bajo la curva usando la prueba t de Student modificada por Welch. La proporción de pacientes que presentaron un empeoramiento del curso de la enfermedad (desarrollo de complicaciones que requirieron antibióticos u hospitalización) y el número de pacientes con al menos un EA se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher.

Los resultados de la investigación que no pudieron combinarse se resumen y narran. Cabe señalar que, debido a la heterogeneidad del diseño de la investigación, varias de ellas tuvieron limitaciones, que se describen a continuación.

Para evaluar la calidad metodológica de los ECA incluidos mediante el riesgo de sesgo (RoB), la Colaboración Cochrane recomendó el programa RoB 2 con una gradación del riesgo de sesgo como "bajo", "alto" o "incierto" [29, 30]. La evaluación de la calidad de los ECA se llevó a cabo para todos los dominios RoB 2 propuestos y las preguntas incluidas en ellos sobre las especificidades de la investigación.

Las fortalezas de esta revisión incluyen una búsqueda exhaustiva sin limitación de fecha e idioma, un intento de identificar datos no publicados y una evaluación detallada de los factores que afectan la confiabilidad de los resultados para todas las preguntas y estudios. Entre las limitaciones de la revisión, es posible destacar la inclusión en ella de solo ECA del registro de EC aprobado por el Ministerio de Salud de Rusia, ya que llama la atención un número bastante elevado de publicaciones sobre investigaciones fuera del registro oficial, incluidos programas de observación. Además, los límites de la revisión incluyen la inclusión de datos sin restricciones de edad y forma de dosificación del fármaco utilizado. Por otro lado, este momento puede considerarse un punto fuerte, ya que las peculiaridades inherentes al mecanismo de acción de Ergoferon no dependen de la edad y, por tanto, permiten extrapolar los resultados obtenidos a toda la población.

Por lo tanto, con base en datos de fuentes e informes disponibles públicamente sobre EC desde el punto de vista de DM, se realizó una evaluación de la eficacia y seguridad del uso en la práctica clínica del medicamento doméstico Ergoferon para el tratamiento de IVRA, incluida la influenza.

### **Ensayos clínicos aleatorizados de Ergoferon: un análisis crítico**

*Diseño del estudio y características de los pacientes.* La revisión resume los datos de 6 ECA sobre el tratamiento de la influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas con Ergoferon (Tabla 1) [25–28].

**Tabla 1.** Ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión

<b>Abreviación</b>	<b>Título del estudio</b>
ER-001	Nº MMH-ER-001 "Ensayo clínico aleatorizado comparativo, abierto, multicéntrico en grupos paralelos de la eficacia y seguridad de Ergoferon en el tratamiento de la influenza"

ER-002	Nº MMH-ER-002 "Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en grupos paralelos de la eficacia y seguridad de Ergoferon en el tratamiento de infecciones virales respiratorias agudas"
ER-003	Nº MMH-ER-003 "Comparativo con oseltamivir, un estudio clínico aleatorizado en grupos paralelos de la eficacia y seguridad de Ergoferon en el tratamiento de la influenza"
ER-006	Nº MMH-ER-006 "Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en grupos paralelos de la seguridad y eficacia clínica de la forma farmacéutica líquida de Ergoferon en el tratamiento de infecciones agudas del tracto respiratorio superior en pacientes adultos"
ER-007	Nº MMH-ER-007 "Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en grupos paralelos de la seguridad y eficacia clínica de la forma farmacéutica líquida de Ergoferon en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas del tracto respiratorio superior en niños"
ER-009	Nº MMH-ER-009 "Estudio clínico aleatorizado internacional multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos de la eficacia y seguridad de Ergoferon en el tratamiento de infecciones virales respiratorias agudas en niños"

**Tabla 2.** Diseño de los estudios incluidos: características clave

Estudio	Prospectividad	Aleatorización	Cegamiento	Grupo paralelo EC	Fármaco de comparación	Forma de dosificación del fármaco en el estudio	Comparabilidad de los grupos de terapia concomitante	Fase de investigación	Número de centros de investigación	País de producción
ER-001	+	+	-	+	Oseltamivir	Tabletas	+	IV	Rusia	
ER-002	+	+	+	+	Placebo	Tabletas	+	IV	Rusia	
ER-003	+	+	-	+	Oseltamivir	Tabletas	+	IV	Rusia	
ER-006	+	+	+	+	Placebo	Solución Oral	+	III	Rusia	
ER-007	+	+	+	+	Placebo	Solución Oral	+	III	Rusia	
ER-009	+	+	+	+	Placebo	Tabletas	+	IV	Kazajstán	

Por diseño, todos los estudios incluidos en la revisión fueron ECA prospectivos con aleatorización técnicamente correcta utilizando un modelo de grupos paralelos (Tabla 2).

Cuatro estudios utilizaron un control de placebo doble ciego en condiciones idénticas y todos los matices de tratamiento (ER-002, -006, -007, -009). Otros 2 ECA (ER-001, -003) con diseño comparativo abierto, el fármaco de referencia es oseltamivir (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Suiza). Estudios ER-001, -002, -003, -009: ECA posteriores a la comercialización que utilizan comprimidos de Ergoferon. Los ECA restantes están representados por estudios de fase III que utilizan Ergoferon en forma de dosificación líquida, en forma de solución para administración oral.

En total, 90 organizaciones médicas fueron aprobadas para realizar 6 ECA. Cada ECA se realizó en 10 centros de investigación clínica. Además, el estudio ER-009 se llevó a cabo en 2 países: Rusia y Kazajstán.



Todos los estudios se realizaron de 2011 a 2019 con la participación de 1441 pacientes, de los cuales 593 son niños y 848 son adultos (Tabla 3).

El número total de pacientes que tomaron Ergoferon fue de 715, en los grupos de comparación: 726 personas (554 pacientes tomaron placebo, 172 fueron oseltamivir). Los datos de 1421 pacientes que firmaron el consentimiento informado, se sometieron a la aleatorización y comenzaron el tratamiento, se utilizaron para el análisis por intención de tratar (ITT) que evalúa la eficacia y la seguridad de la terapia del estudio. Los datos de 1339 pacientes formaron una muestra por protocolo (PP) (todos los pacientes que recibieron la terapia prescrita en su totalidad, completaron todas las visitas prescritas, no tuvieron desviaciones significativas del protocolo) y se utilizaron para el análisis de acuerdo con los criterios de eficacia. La edad mínima de los pacientes incluidos en el ECA fue de 6 meses, la máxima - 70 años.

Los ECA incluyeron pacientes ambulatorios que iniciaron el tratamiento dentro de las primeras 24 horas (ER-001, -007, -006, -009) o 48 horas (ER-002, -003) desde el inicio de la enfermedad. El diagnóstico de la enfermedad se realizó en todos los ECA en base al cuadro clínico, en ER-001, -002 se utilizó el método rápido de detección del virus de la influenza QuickVue Influenza A+B para verificar el patógeno, en ER-003, -009 - Diagnóstico PCR de frotis nasofaríngeos para determinar virus respiratorios incluyendo RT-PCR (PCR en tiempo real).

Los ECA no incluyeron pacientes con sospecha de infección bacteriana o enfermedad grave que requiriera fármacos antibacterianos (ABD) (incluidas las sulfonamidas); sospecha de las manifestaciones iniciales de enfermedades con síntomas similares; antecedentes alérgicos agravados, exacerbaciones, descompensaciones de enfermedades crónicas, alcohólicos, drogadictos, así como mujeres embarazadas y lactantes.

Ergoferon se recetó de acuerdo con el régimen de tratamiento estándar recomendado por las instrucciones para el uso médico del medicamento [22]. Se recomienda 1 tableta a la vez (o 1 cucharada para los estudios ER-006, -007). En las primeras 2 horas, el medicamento se tomó cada 30 minutos, luego, dentro de 1 día, 3 dosis más a intervalos regulares. De 2 a 5 días: 1 tableta / 1 cucharada 3 veces al día. Todos los ECA utilizaron el mismo régimen de tratamiento a pesar de las diferencias en la forma de dosificación.

**Tabla 3.** Características de los pacientes seleccionados de los ensayos clínicos aleatorios incluidos en la revisión

Estudio	Duración de la enfermedad	Edad	Hombres / Mujeres %	Número de pacientes		
				Total (Conjunto de análisis completo)	Tomó Ergoferon	Tomó placebo (P) u oseltamivir (O)
ER-001	≤24 horas	18–65 años	57 (35)/104 (65)	161	81	80 (O)
ER-002	≤48 horas	18–60 años	69 (43)/92 (57)	161	76	85 (Π)
ER-003	≤48 horas	18–70 años	85 (46)/99 (54)	184	92	92 (O)
ER-006	≤24 horas	18–60 años	129 (38)/213 (62)	342	169	173 (Π)
ER-007	≤24 horas	3–18 años	159 (52)/145 (48)	306	154	152 (Π)

ER-009	≤24 horas	6 meses–6 años	136 (48)/146 (52)	287	143	144 (II)
--------	-----------	----------------	-------------------------	-----	-----	----------

Se utilizaron diferentes criterios como criterios de valoración primarios y secundarios en los ECA.

Los criterios de eficacia seleccionados con más frecuencia en los ECA fueron la duración media de la fiebre, la gravedad de los síntomas de la enfermedad, la proporción de pacientes con empeoramiento del curso de la enfermedad (desarrollo de complicaciones que requirieron antibióticos u hospitalización), la dinámica de tomar antipiréticos y el número de pacientes con al menos un EA. En algunos estudios también se utilizaron los siguientes criterios: el momento del alivio de la enfermedad/resolución de los síntomas de la enfermedad y la dinámica de la calidad de vida (ER-001, -002), la duración de los síntomas principales de la enfermedad (ER-003, -007, -009), la proporción de pacientes con temperatura corporal normal (ER-003, -007), la proporción de pacientes con alivio completo de todos los síntomas de la enfermedad según el diario de datos del paciente (ER-001, -002, -009), la proporción de pacientes con prueba virológica negativa y la dinámica de los indicadores del estado inmunológico (ER-003).

A pesar de que en todos los estudios se determinó la duración promedio de la fiebre, el criterio “normalización de la temperatura corporal” significó valores diferentes: <37,0 °C (ER-001, -002, -003, -006); 37,2°C (ER-007), 37,5°C (ER-009). Además, la heterogeneidad de los indicadores evaluados se debe a las diferentes opciones de termometría - termometría axilar con termómetro clásico sin mercurio (ER-003), termometría timpánica con termómetro infrarrojo electrónico (ER-006, -007), termometría oral con termómetro termómetro digital (ER-009), sin especificación - (ER-001, -002).

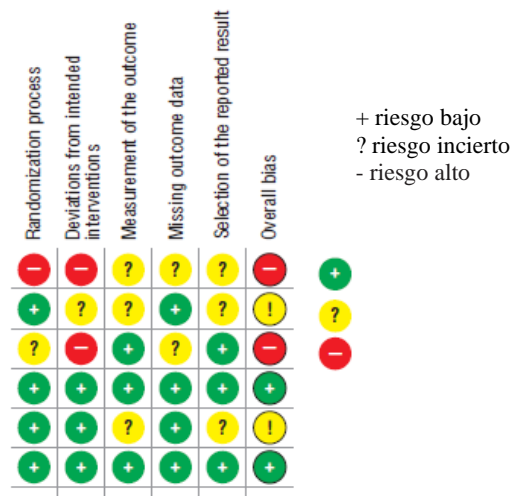
Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se evaluaron tanto objetivamente, durante el examen por un médico-investigador y utilizando diagnósticos de laboratorio, como utilizando métodos de evaluación subjetivos con escalas completas, cuestionarios: la escala CCQ (Cuestionario de resfriado común), WURSS-21 (El Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey - 21), el cuestionario de calidad de vida EQ5D (EuroQuality of life), etc.

La seguridad de la terapia se evaluó teniendo en cuenta el número y la naturaleza de los EA, su relación con la ingesta del fármaco, las desviaciones en los parámetros de laboratorio y vitales durante el tratamiento.

El análisis permitió concluir que, en cuanto a su diseño y metodología, la calidad de presentación de los resultados, los estudios realizados cumplen con los requisitos éticos modernos y las normas GCP (Good Clinical Practice), en base a las cuales la Norma Nacional de la Federación Rusa GOST R 52379-2005. PCG. Buenas Prácticas Clínicas, orden del Ministerio de Salud de Rusia No. 200n del 01.04.2016 "Sobre la aprobación de las reglas de buenas prácticas clínicas".

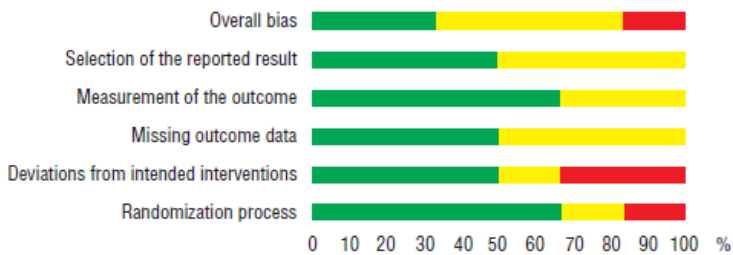
*Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorios incluidos.* Los enfoques actuales para determinar la calidad de los ECA implican una evaluación de su diseño desde el punto de vista de la posibilidad de un riesgo de errores metodológicos que contribuyen al sesgo de los resultados y una disminución de su fiabilidad [30].

Utilizando la herramienta RoB 2, cada ECA incluido en la revisión se analizó de acuerdo con los criterios primarios de eficacia. Los resultados resumidos se muestran en la figura.



+ riesgo bajo  
 ? riesgo incierto  
 - riesgo alto

Estudio	Criterios de desempeño primarios
ER-001	Proporción de pacientes con temperatura corporal normalizada
ER-002	Proporción de pacientes con temperatura corporal normalizada
ER-003	Proporción de pacientes con recuperación / mejoría
ER-006	Duración media de la fiebre
ER-007	Proporción de pacientes con resolución de los síntomas de la enfermedad
ER-009	Tiempo hasta la resolución de los síntomas de la enfermedad.



Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorios para Ergoferon  
 Sesgo general: evaluación general del riesgo; selección del resultado informado - integridad de la presentación de los resultados; medición del resultado - evaluación de los "puntos finales"; datos de resultados faltantes - datos faltantes; desviaciones de las intervenciones previstas: "ceguera" y desviaciones de la terapia; proceso de aleatorización - aleatorización.

En general, los ECA incluidos en la revisión tenían un bajo riesgo de sesgo en más de la mitad del número total de estimaciones para los dominios de RoB 2. En los estudios ER-006, -009, se observó un bajo riesgo de sesgo para todos los dominios analizados. El riesgo mínimo de sesgo en los datos de ECA se debe al uso de escalas y métodos validados para evaluar la efectividad de la terapia, una descripción detallada del procedimiento de cegamiento y la presentación de resultados de acuerdo con los criterios establecidos. Se encontró un alto riesgo de sesgo en los estudios ER-001, -003 debido a deficiencias en el procedimiento de aleatorización y falta de cegamiento. Los resultados para evaluar RoB como "incierto" se relacionan principalmente con el informe del diseño del estudio en las publicaciones sobre ER-001, -002, -003, -007: falta de información detallada sobre el plan estadístico inicial, manejo de datos faltantes.

La aplicación de la regla de evaluación del riesgo global de sesgo de la Colaboración Cochrane en los ECA permitió que los 2 ECA incluidos en la revisión (ER-006, -009) se clasificaran como estudios con un riesgo global de sesgo bajo (A). Los estudios ER-002, -007 se clasificaron como ECA con un riesgo general promedio de sesgo (B) y ER-001, -003, con un alto nivel de riesgo general de sesgo (C) [30].

*Breve descripción de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados.* El estudio ER-001 demostró la comparabilidad de la eficacia terapéutica de Ergoferon y oseltamivir [25]. Al evaluar los criterios de valoración primarios y secundarios, se encontró que durante el tratamiento, la gravedad y la duración de la fiebre no diferían significativamente (prueba de Wald, prueba t de Student, modificada para comparabilidad). La ausencia de diferencias intergrupales significativas también se mostró al evaluar la proporción de pacientes con alivio de los principales síntomas gripales al 7º día de observación ( $p = 0,028$ ), la duración y gravedad de los principales síntomas gripales, la dinámica de disminución de temperatura corporal al 3er día de tratamiento ( $p = 0,007$ ), la frecuencia de uso de antipiréticos ( $p = 0,0044$ ), así como en el análisis de la dinámica de las puntuaciones totales del cuestionario EQ5D y la Escala de Estado de Salud. No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de EA y no se registraron EA graves. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de información sobre la vacunación contra la influenza, que además podría afectar los resultados de la terapia, diseño abierto.

En el estudio ER-002, se demostró que el uso de Ergoferon condujo a la normalización de la temperatura corporal en una mayor proporción de pacientes en comparación con el grupo de pacientes que tomaron placebo ( $p < 0,05$ ) [26]. Un inicio temprano de la terapia con Ergoferon tuvo una eficacia clínica más pronunciada (prueba de Cochran Mantel-Hensel,  $p = 0,011$ ; prueba exacta de Fisher,  $p = 0,036$ ). El estudio confirmó una disminución en la frecuencia de toma de medicamentos antipiréticos en el contexto de la terapia con Ergoferon ( $p = 0,024$ ). La seguridad del fármaco del estudio se confirmó por la ausencia de un efecto negativo sobre los signos vitales y la ausencia de diferencias en la frecuencia de EA en los grupos. Se observó una tendencia a la disminución de la duración de la enfermedad. Las limitaciones del ECA incluyen el hecho de que el efecto del fármaco del estudio sobre la fiebre se evaluó en el contexto del uso de fármacos antipiréticos. Vale la pena señalar que tal problema en cualquier ECA es ético.

Según el informe del estudio ER-003, se demostró una actividad antiviral comparable de Ergoferon y oseltamivir. La gravedad de la fiebre en el curso del tratamiento disminuyó significativamente a partir del segundo día. La dinámica de la fiebre durante el tratamiento con los fármacos comparados no difirió ( $p = 0,027$  para los indicadores matutinos;  $p = 0,001$  para los vespertinos). Al tomar Ergoferon, se observó una rápida disminución en la frecuencia del uso de medicamentos antipiréticos. La evaluación de la proporción de resultados de PCR negativos (ausencia de virus de influenza en muestras nasofaríngeas) mostró resultados comparables en ambos grupos: el día 3 ( $p = 0,014$ ), el día 5 ( $p = 0,037$ ), el día 7 ( $p < 0,001$ ).

El tratamiento con Ergoferon tuvo un efecto activador moderado sobre el sistema inmunitario; reveló un aumento en la concentración sérica de citocinas, reguladores de la respuesta inmune de las células T y B: interleucina-2 y -4 en el tercer día de tratamiento, IFN- $\gamma$  en los días 3 y 7. Como resultado del análisis del número de leucocitos, el número absoluto y relativo de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos CD3, CD4, CD8, CD16, CD119 en los días 1, 3 y 7 de observación, se comprobó que el uso de Ergoferon no ejercía un efecto estimulante sobre el crecimiento y diferenciación de las células del sistema inmunitario. Ergoferon no afectó los signos vitales de los pacientes, no condujo al desarrollo de reacciones adversas graves. Los grupos no difirieron en la frecuencia de EA. El tratamiento con Ergoferon fue bien tolerado por los pacientes y se caracterizó por un alto cumplimiento. Límites del estudio: diseño abierto, falta de información sobre la vacunación contra la influenza.

El ECA ER-006 mostró que Ergoferon ayuda a reducir la duración de la fiebre ( $p = 0,0174$ ) [27]. El análisis del "área bajo la curva" (AUC<sub>Tc</sub> - área bajo la curva, ss - severidad de los síntomas) para evaluar la severidad de la enfermedad en los pacientes (cuestionario WURSS-21) mostró una superioridad estadísticamente significativa de la terapia con Ergoferon sobre el placebo ( $p = 0,015$ ). El número de usos de medicamentos para la terapia sintomática en pacientes de los dos grupos, incluidos los antipiréticos, no difirió. La frecuencia de EA en los grupos no difirió. El factor limitante de este

estudio puede considerarse el uso de Ergoferon junto con la terapia sintomática, que incluía fármacos antipiréticos, descongestionantes tópicos, antitusivos, etc.

En el estudio ER-007, se encontró que el efecto terapéutico de Ergoferon ya se manifestaba desde el primer día de terapia, lo que se expresó en una superioridad significativa de la proporción de pacientes con resolución de todos los síntomas de la enfermedad en comparación con el placebo. grupo ( $p = 0,029$ ) [28]. Con una frecuencia comparable de uso de medicamentos antipiréticos, se observó una dinámica negativa significativa más pronunciada de la fiebre en el grupo de Ergoferon: cambios en la temperatura corporal durante todo el período de terapia ( $p < 0.0001$ ), la proporción de pacientes con normalización de la temperatura corporal el día 3 ( $p = 0,0147$ ). Asimismo, en el grupo de Ergoferon se reveló una menor gravedad del curso de la enfermedad según los resultados del "área bajo la curva" ( $p = 0,0493$  para el indicador total). No hubo casos de deterioro en el curso de la enfermedad y/o desarrollo de complicaciones que requirieran la prescripción de antibióticos u hospitalización. Al analizar la seguridad de la terapia, no hubo diferencias significativas en la incidencia de EA entre los grupos ( $p = 1.000$ ). Las limitaciones de este estudio incluyen la ausencia de una prohibición sobre el uso de fármacos antipiréticos. Al mismo tiempo, los resultados obtenidos indican la comparabilidad de la frecuencia de su ingesta en ambos grupos.

Según el informe ER-009, el uso de Ergoferon además de la terapia sintomática condujo a una reducción significativa en la duración de la enfermedad ( $p = 0,026$ ), el período de intoxicación/síntomas generales y la duración de los síntomas respiratorios asociados con rino -, adeno-, metapneumovirus, virus influenza A y B y su combinación. Además, en general, el uso de Ergoferon condujo a un curso más leve de la enfermedad y contribuyó a la recuperación de un número significativamente mayor de pacientes en 5 días, evitó el desarrollo de complicaciones bacterianas secundarias que requirieran antibióticos ( $p = 0,0001$ ). Se observó un curso más leve de la enfermedad al tomar Ergoferon, incluida una fiebre significativamente menor, con un uso significativamente menor de antipiréticos ( $p = 0,0037$ ). La incidencia de EA pertenecientes a las clases de sistema de órganos (CSR) según los códigos MedDRA (Diccionario médico para actividades reguladoras) no difirió entre los dos grupos. En el curso del estudio, no hubo casos de interacción de Ergoferon con medicamentos de varias clases, incluidos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, descongestionantes, antibióticos, bronco, muco y secretolíticos.

Los factores limitantes en este estudio incluyen la ausencia de restricciones en el uso de fármacos antipiréticos.

Cabe señalar que, a pesar del nivel metodológico bastante alto de los estudios incluidos en la revisión en su conjunto, en términos estadísticos, las diferencias en los enfoques para la elección de los criterios de valoración en cada estudio dieron lugar a una heterogeneidad significativa de los resultados con mayor dificultad, en su generalización e interpretación y la imposibilidad de realizar un metanálisis detallado.

## **Resultados generalizados sobre la eficacia y seguridad de Ergoferon**

Para la presentación más completa de información sobre la evidencia disponible de la eficacia y seguridad de Ergoferon, la revisión presenta los resultados combinados de los estudios individuales (Tabla 4). El análisis de los datos generalizados sobre la eficacia y seguridad de Ergoferon se llevó a cabo de acuerdo con los siguientes criterios:

1. Duración media de la fiebre, determinada después de alcanzar una temperatura corporal de  $\leq 37,2$  °C.
2. La gravedad de los síntomas de IVRA según el "área bajo la curva" (AUC<sub>Tc</sub>).

3. La proporción de pacientes que tienen un empeoramiento del curso de la enfermedad (desarrollo de complicaciones que requieren antibióticos u hospitalización).

4. Número de pacientes con al menos un EA. Debido a que los diseños de los estudios y los criterios de valoración pueden diferir de un estudio a otro, se incluyó un número diferente de ECA y pacientes en el análisis combinado de cada criterio. También se tuvieron en cuenta los datos de ECA comparativos (no inferiores), pero el análisis se llevó a cabo solo entre los grupos de Ergoferon y placebo.

**Tabla 4.** Resultados del análisis de datos generalizados sobre la eficacia y seguridad del fármaco Ergoferon

Criterio (investigación)	Grupo	Valor del indicador	Número de pacientes, n	Estadísticas
Duración media de la fiebre, días (ER-001, -002, -003, -006, -007, -009)	Ergoferon	2,61±1,54 (M±SD)	690	p=0,0034*
		2,89±1,78 (M±SD)	528	
	Placebo			-
		2,97±1,68 (M±SD)	170	
	Oseltamivir			
Área bajo la curva gravedad de los síntomas (AUC), au (ER-007, -009)	Ergoferon	32,83±18,12 (M±SD)	285	p=0,0083*
		36,94±19,08 (M±SD)	290	
	Placebo			
Proporción de pacientes con un empeoramiento del curso de la enfermedad,% (ER-001, -002, -003, -006, -007, -009)	Ergoferon	0,7	698	p=0,0001**
		4,1	542	
	Placebo			-
		1,8	170	
	Oseltamivir			
Número de pacientes con al menos un EA, personas (%) (ER-001, -002, -003, -	Ergoferon	49 (6,9)	713	p=0,0619**
	Placebo			
		54 (9,9)	548	

006, -007, -009)	Oseltamivir			
		25 (14,5)	172	–

**Nota.** \* - Prueba t de Student; \*\* - Prueba exacta de Fisher.

### **Duración media de la fiebre**

El análisis combinado de la eficacia de Ergoferon sobre la duración de la fiebre incluyó datos de 6 ECA. El número total de pacientes incluidos en el análisis fue de 1388 personas. De estos, 690 personas tomaron Ergoferon, 528 pacientes - placebo y 170 pacientes – oseltamivir.

La duración mínima de la fiebre -  $1,11 \pm 0,95$  días (en adelante,  $M \pm SD$ ) mientras tomaba Ergoferon se observó en el estudio ER-007, la máxima -  $3,77 \pm 1,25$  días - en el estudio ER-003. La duración mínima de la fiebre con placebo fue de  $1,32 \pm 1,00$  días en el estudio ER-007 y la duración máxima fue de  $3,47 \pm 1,33$  días en el estudio ER-002. La duración de la fiebre con oseltamivir varió de  $2,3 \pm 1,6$  días (ER-001) a  $3,54 \pm 1,53$  días (ER-003). La variación en la duración del período febril se debe a diferencias en la proporción y tipo de virus de influenza en los pacientes incluidos en los estudios en diferentes temporadas epidémicas.

La duración media de la fiebre en pacientes que tomaban Ergoferon en 6 ECA fue de  $2,61 \pm 1,54$  días. En pacientes que toman placebo -  $2,89 \pm 1,78$  días. Al analizar los valores medios mediante la prueba t de Student, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p = 0,0034$ ), lo que confirma la mayor eficacia de Ergoferon en comparación con el placebo en el tratamiento de IVRA y gripe.

### **Gravedad de los síntomas sobre el área bajo la curva (AUCt)**

El análisis incluyó 2 estudios que evaluaron la gravedad de IVRA y los síntomas de la influenza: ER-007 y ER-009. El tamaño de la muestra para el análisis fue de 575 personas: 285 pacientes en el grupo de Ergoferon y 290 en el grupo de placebo. La gravedad total de los síntomas de IVRA, calculada a partir de dos estudios, en pacientes que tomaban Ergoferon fue de  $32,83 \pm 18,12$  unidades arbitrarias (a.u.). En el grupo de placebo, se observó una mayor gravedad de los síntomas de IVRA:  $36,94 \pm 19,08$  a.u.. La diferencia entre los grupos, evaluada mediante la prueba t de Student, fue estadísticamente significativa ( $p = 0,0083$ ), lo que confirma el efecto de Ergoferon en la gravedad de los síntomas de IVRA y gripe.

### **Proporción de pacientes que tienen un empeoramiento del curso de la enfermedad (desarrollo de complicaciones que requieren antibióticos u hospitalización)**

Se incluyeron seis ECA en el análisis de la proporción de pacientes con desarrollo de complicaciones de infecciones virales respiratorias agudas e influenza. Entre 698 pacientes que tomaron Ergoferon para infecciones virales respiratorias agudas e influenza, se observó el desarrollo de complicaciones que requirieron antibióticos u hospitalización en 5 (0,7%) casos. Se detectaron complicaciones en pacientes que tomaban placebo ( $n = 542$ ) en 22 (4,1%) casos. El análisis mediante la prueba exacta de Fisher mostró una diferencia estadísticamente significativa en el número de complicaciones en los grupos ( $p = 0,0001$ ). Los datos obtenidos indican la posibilidad de prevenir el

desarrollo de complicaciones que requieran la prescripción de antibióticos o la hospitalización en pacientes con infecciones virales respiratorias agudas e influenza mientras toman Ergoferon.

### **Número de pacientes con al menos un evento adverso**

Se llevó a cabo un análisis de seguridad generalizado de Ergoferon según los datos de 6 estudios. Se incluyeron 713 pacientes que tomaban Ergoferon y 548 pacientes que tomaban placebo. En el grupo de Ergoferon, se identificaron 49 (6,9%) pacientes con al menos un EA. El grupo de placebo incluyó a 54 (9,9%) pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (prueba exacta de Fisher,  $p = 0,0619$ ).

Por separado, uno debe detenerse en las limitaciones del análisis generalizado presentado de la efectividad de Ergoferon. Para el análisis del indicador "duración promedio de la fiebre", se obtuvieron datos de 6 estudios, y para los indicadores "gravedad de los síntomas de IVRA" y "la proporción de pacientes en los que se notó un empeoramiento del curso de la enfermedad", solo 2 estudios estaban disponibles. Además, algunos de los datos se extrajeron no solo de estudios controlados con placebo, sino que incluyeron los resultados de estudios comparativos (de no inferioridad). Al mismo tiempo, para realizar los cálculos de acuerdo con los enfoques modernos y los requisitos del metanálisis, es necesario obtener datos de al menos 10 estudios similares. Por lo tanto, a pesar de que la revisión ha demostrado evidencia que confirma la eficacia y seguridad de Ergoferon en el tratamiento de la influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas, es obvia la necesidad de estudios adicionales metodológicamente más homogéneos, que permitan realizar un metanálisis completo y obtener datos de mayor poder probatorio.

### **Evaluación de seguridad adicional**

Según el servicio de farmacovigilancia de LLC NPF Materia Medica Holding, en 2010-2019. En total, se recibieron 72 informes de EA durante el ECA de Ergoferon. Asimismo, se registraron 93 casos de EA/reacciones adversas (RA) según los datos de las autoridades reguladoras y se recibieron mensajes espontáneos a la línea de atención de farmacovigilancia; Se registraron 7 EA/RA durante los estudios no intervencionistas (tabla 5).

Según los datos de farmacovigilancia de la empresa, en 2010-2019, no se identificaron evaluaciones de seguridad. En general, según el estudio de seguridad, se puede concluir que Ergoferon tiene una relación beneficio/riesgo positiva.

El análisis crítico realizado de los resultados del ECA de Ergoferon desde el punto de vista de MBE nos permite extraer las siguientes conclusiones:

1. La eficacia clínica y la seguridad de Ergoferon en IVRA, incluida la gripe, se ha demostrado en ECA, 4 de ellos tienen el más alto nivel de evidencia (ECA con control de placebo doble ciego), con la participación de los principales centros médicos y de investigación.
2. Ergoferon proporciona una terapia antiviral eficaz independientemente del agente etiológico y el cuadro clínico.
3. El medicamento es efectivo para la terapia antiviral y patogénica de IVRA, incluida la influenza, en cualquier etapa de la enfermedad, y también ayuda a prevenir complicaciones bacterianas.
4. Ergoferon se combina con cualquier medicamento necesario para el tratamiento de IVRA
5. El uso de Ergoferon para la influenza y otras infecciones virales respiratorias agudas es seguro.

Por lo tanto, desde el punto de vista del enfoque basado en la evidencia, Ergoferon es una opción razonable para la terapia con medicamentos para IVRA, incluida la influenza, lo que garantiza su alta eficiencia y seguridad en adultos y niños a partir de los 6 meses de edad.



Fuente de información	Número de EA/RA	Comentarios
Informes espontáneos de la ocurrencia de EA/RA. Base de datos de farmacovigilancia	48	EA / RA son en su mayoría esperados y representan reacciones de aumento de la sensibilidad individual a los componentes la droga, las RA inesperados pertenecen a diferentes ECA, tienen un nivel bajo una relación causal con tomar la droga y no generan una señal seguridad
Ensayos clínicos patrocinados por NPF Materia Medica Holding LLC	72	El EC de Ergoferon registró 2 EA graves que no estaban relacionados con la ingesta del fármaco, 66 EA poco probables/no relacionados/cuestionablemente relacionados con la terapia del estudio y 6 EA posiblemente/probablemente relacionados con el uso de Ergoferon
Investigación no intervencionista patrocinada por NPF Materia Medica Holding LLC	7	Los EA/RA son únicos, se refieren a diferentes ECA, tienen un bajo nivel de relación causal con la ingesta del fármaco y no constituyen una señal de seguridad.
Literatura (fuentes de información impresas), base de datos de farmacovigilancia	0	No hubo reportes de EA/RA durante el seguimiento de fuentes bibliográficas
Ensayos clínicos independientes/proactivo	0	En ensayos clínicos proactivos, no se identificaron EA/RA
Autoridades regulatorias	47	La mayoría de los EA/RA son esperados y representan reacciones de mayor sensibilidad individual a los componentes del fármaco, los EA inesperados se refieren a diferentes ECA, tienen un bajo nivel de relación causal con la ingesta del fármaco y no generan una señal de seguridad
EA totales		172

**Conflicto de intereses.** Ergoferon es un medicamento comercial producido y vendido por NPF Materia Medica Holding LLC. VV Nikiforov recibió regalías de NPF Materia Medica Holding LLC por la presentación de información médica científica sobre el medicamento en congresos y conferencias sobre enfermedades respiratorias e infecciosas. Los autores de este artículo han confirmado que no existe ningún otro posible conflicto de intereses que deba informarse.

## INFORMACIÓN SOBRE LOS AUTORES

Nikiforov Vladimir Vladimirovich (Nikiforov Vladimir V.) - Doctor en Ciencias Médicas, Profesor, Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología de la Institución Educativa Autónoma de Educación Superior del Estado Federal "Universidad Nacional de Investigación Médica de Rusia". NI Pirogov "Ministerio de Salud de Rusia, Moscú, Rusia  
Correo electrónico: v.v.nikiforov@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0002-2205-9674>

Ruzhentsova Tatiana A. - MD, PhD, Investigadora Principal, Departamento Clínico de Patología Infecciosa, Instituto Central de Investigación de Epidemiología, Rospotrebnadzor, Moscú, Rusia  
Correo electrónico: ruzhencova@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0002-6945-2019>

## REFERENCIAS

1. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012; 86 (2): 153–9.
2. van Driel M.L., Scheire S., Deckx L., Gevaert P., De Sutter A. What treatments are effective for common cold in adults and children? *BMJ*. 2018; 363: k3786.
3. State report "About the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018". [https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno\\_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-nase-leniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf](https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-nase-leniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf) (access 10 October 2019) (in Russian)
4. Rolfes M.A., Foppa I.M., Garg S., Flannery B., et al. Annual estimates of the burden of seasonal influenza in the United States: A tool for strengthening influenza surveillance and preparedness. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018; 12 (1): 132–7.
5. Scholz S., Damm O., Schneider U., Ultsch B., et al. Epidemiology and cost of seasonal influenza in Germany – a claims data analysis. *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 1090.
6. Principi N., Camilloni B., Alunno A., Polinori I., et al. Drugs for influenza treatment: is there significant news? *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6: 109.
7. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019; 68 (6): e1–47.
8. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H. Global seasonal influenza-associated mortality collaborator network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018; 391: 1285–300.
9. Kalyuzhin O.V. Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. Moscow: Medical Information Agency, 2014. (in Russian)
10. Thomsen S.F. Exploring the origins of asthma: Lessons from twin studies. *Eur Clin Respir J*. 2014; 1 (Suppl 1): 10.3402/ecrj.v1.25535
11. Reddehase M.J. Adverse immunological imprinting by cytomegalovirus sensitizing for allergic airway disease. *Med Microbiol Immunol*. 2019; 208: 469.
12. Allan G.M., Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014; 186 (3): 190–9.
13. McKimm-Breschkin J.L. In fluenza neuraminidase inhibitors: Antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012; 7 (Suppl. 1): 25–36.
14. Jefferson T., Rivetti A., Di Pietrantonj C., Demicheli V. Vaccines for preventing in fluenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: CD004879.
15. Demicheli V., Jefferson T., Ferroni E., Rivetti A., Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing in fluenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: CD001269.
16. Demicheli V., Jefferson T., Di Pietrantonj C., Ferroni E., et al. Vaccines for preventing in fluenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: CD004876.

17. Jefferson T., Rivetti A., Di Pietrantonj C., Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2: CD004879.
18. Abbas A.T., El-Kafrawy S.A., Sohrab S.S., Azhar E.I.A. IgY antibodies for the immunoprophylaxis and therapy of respiratory infections. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15 (1): 264–75.
19. Berry C.M. Antibody immunoprophylaxis and immunotherapy for influenza virus infection: Utilization of monoclonal or polyclonal antibodies? *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14 (3): 796–9.
20. Tejjaro J.R. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr Opin Virol.* 2016; 16: 31–40.
21. Singhania A., Graham C.M., Gabryšová L. Transcriptional profiling unveils type I and II interferon networks in blood and tissues across diseases. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 2887.
22. The official instruction for medical use of the drug Ergoferon. <http://grls.rosminzdrav.ru> (access 11 October 2019) (in Russian)
23. Zhuravleva M.V., Kameneva T.R., Chernykh T.M., Chursina T.A. Comparative characteristics of drugs for the treatment of acute respiratory viral infection and influenza. *Pediatrics (Doctor.Ru).* 2015; (13): 11–8. (in Russian)
24. Andrianova E., Putilovskiy M. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir: reply to the Letter to the Editor. *Int J Infect Dis.* 2019. pii: S1201-9712(19)30391-1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.09.028> [Epub ahead of print]
25. Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, Minina E, Putilovskiy M, Andrianova E, et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *Int J Infect Dis.* 2016; 51: 47–55.
26. Selkova E.P., Kostinov M.P., Bart B.Ya., Averyanov A.V., Petrov D.V. Treatment of acute respiratory viral infections in adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pulmonologiya [Pulmonology].* 2019; 29 (3): 302–10. (in Russian)
27. Kostinov M.P., Khamitov R.F., Babkin A.P., Minina E.S., et al. Treatment of acute respiratory infection in adults: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lechashchiy vrach [Attending Physician].* 2019 (10): 72–8. (in Russian)
28. Gepe N.A., Kondyurina E.G., Melnikova I.M., Sabitov A.U., et al. Release-active antiviral drug Ergoferon in the treatment of acute respiratory infections in children. The efficiency of liquid dosage form of Ergoferon: results of a randomized double-blind placebo-controlled clinical studies. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy].* 2019; 98 (1): 87–94. (in Russian)
29. Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C., Jüni P., et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343: d5928.
30. Rebrova O.Y u., Fedyaeva V.C., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of a questionnaire to assess the risk of systematic errors in randomized controlled trials. *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor [Medical Technology. Evaluation and Selection].* 2015; 1 (19): 9–17. (in Russian)