

BIRD ekspertkomisjon - British Ivermectin Recommendation Development Panel Vastuseks EMA avaldusele ivermektiini kasutamisele Covid-19 ravis

22. märtsil tegi Euroopa raviamet ehk EMA (European Medicines Agency) avalduse [0], mille kohaselt ei soovita EMA ivermektiini väljaspool „hästi kavandatud“ kliinilisi uuringuid Covid-19 ennetuseks ega raviks. EMA väidab, et avalduse aluseks on laborikatsed, kliinilised uuringud, vaatlusuuringud ja metaanalüüsid, kuid ei viita konkreetselt mingitele allikatele või uuringutele. Täidame siin need lüngad.

BIRD ehk British Ivermectin Recommendation Development ekspertkomisjoni lõi 2021. aasta jaanuaris dr Tess Lawrie ühingust Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd (E-BMC), mis on Ühendkuningriigis Bathis tegutsev sõltumatu meditsiiniuuringute firma. Dr Lawrie, selle asutuse direktor, tegi oma ekspertidest koosneva meeskonnaga ülevaate ja metaanalüüsi ivermektiini kasutamise kohta Covid-19 ravis. Esialgne aruanne avalikustati 3. jaanuaril [1]. Täielik uurimistöö, mis hõlmab 21 randomiseeritud kliinilist uuringut (*randomised controlled trial*, RCT), on edastatud eelretsenseerimiseks teadusajakirjale, samuti on see kättesaadav kahe eelretsentseerimata publikatsioonina [2, 3]. 20. veebruaril 2021 toimus dr Lawrie ja tema meeskonna korraldatud BIRD-i paneelkohtumine, millest võtsid osa 65 arsti, teadlast ja patsientide esindajat kokku 16 riigist, et hinnata ivermektiini tõendus põhjust Covid-19 ravis.

Järgides kliiniliste soovitude jaoks kasutatavat tavapärast juhust “DECIDE” (Evidence-to-Decision) [4], jõudis BIRD järeldusele, et ivermektiini kiireks kasutuselevõtuks Covid-19 ravis on piisavalt tõendeid [5, 6]. Selline soovitus on oma olemuselt kindlasti globaalne, see ei ole piiratud Ühendkuningriigi või Euroopa Liiduga. Ivermektiini odavus ja juba olemasolev laiaulatuslik kasutus võimaldavad selle abil võidelda Covid-19 vastu terves maailmas, sealhulgas saab seda kasutada vaesemates riikides.

BIRD annab detailse vastuse EMA avaldusele, tuues ära ka viited tõendavatele allikatele.

EMA avaldus mitte kasutada ivermektiini COVID-19 ravis:

1. Seniste uuringutulemuste ülevaade

EMA vaatas läbi uusimad uuringuid ivermektiini kasutamise kohta COVID-19 ennetamises ja ravis ning leidis, et olemasolevad andmed ei toeta praegu selle ravimi kasutamist väljaspool hästi kavandatud kliinilisi uuringuid. ... Siiani tehtud kliiniliste uuringute tulemused on erinevad, mõnede uuringute kohaselt ei ole ravimist kasu, mõned näitasid võimalikku kasu. Enamik EMA poolt üle vaadatud uuringuid olid väikesemahulised ja neil oli ka muid puudusi, sh erinevad doosirežiimid ja uuringuga samal ajal kaasnevate teiste ravimite tarbimine. Seetõttu tegi EMA järelduse, et väljaspool kliinilisi uuringuid ei ole olemasolev tõendusmaterjal piisav ivermektiini kasutamise toetamiseks COVID-19 puhul.

Viimase 10 aastaga on ivermektiini potentsiaalne kasutusala on laienenud, kui avastati laia spektriga antiviraalne ja isegi antineoplastiline (kasvajavastane) toime [7, 8]. Alates 2020. aasta aprillist on lisandunud vaatlusuuringute (*observational study*, OCT) ja randomiseeritud kliiniliste uuringute (RCT) andmeid ivermektiini kasutamise kohta seoses Covid-19-ga. Ühing Front Line Covid-19 Critical Care Alliance (FLCCC) tegi kokkuvõtte 27 RCT uuringust ning 16 OCT uuringust ivermektiini kohta nii Covid-19 ennetamises kui ravis. Nende järeldus on, et “*andmed viitavad tugevalt ivermektiini raviefektiivsusele*”. Lisaks on ivermektiin praeguseks ainus ravim, mis on näidanud mõju väga kompleksse kliinilise kuluga Covid-19 haiguse igas faasis, alates profülaktikast kuni kriitiliselt haigete patsientide ravini.

Järgnevalt koostas dr Lawrie koos oma ekspertide meeskonnaga süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi uuringutest [2, 3]. Ülevaatesse kvalifitseerus rangete kriteeriumite järgi 21 RCT uuringut koos 2741 osalejaga, ning neist omakorda 13 uuringut olid metaanalüüsi koostamise aluseks. Metaanalüüsi põhjal ivermektiin vähendas „väikese kuni keskmise kindlusega“ surma riski (võrreldes ivermektiini mittekasutamisega) keskmise riskisuhtega (*Risk Ratio*) 0,32 [95% usaldusvahemik ehk CI (*confidence interval*) 0,14 kuni 0,72; n=1892; I²=57%]. Ivermektiini kasutamine profülaktikas vähendas Covid-19 haigestumise riski „väikese kindlusega“ keskmiselt 86% [95% CI vahemik 79% kuni 91%]. Kahjulikke mõjusid registreeriti harva ning nende põhjuseks võis tavaliselt lugeda muid manustatavaid ravimeid.

Lühidalt tähedab see, et ivermektiin vähendab Covid-19 suremuse riski umbes kahe kolmandiku võrra, võrreldes selle ravimi mittekasutamisega. See tähendab, et igast üheksast patsiendist, kes muidu võiksid Covid-19 tagajärjel surra, saaks kuus ivermektiini kasutamise korral päästa. Samuti väheneb tervete inimeste nakatumise oht ühe seitsmendikuni, kui nad kasutavad ivermektiini profülaktikaks. St *seitsme* inimese asemel, kes võiksid muidu teiselt nakatunult Covid-19 saada, nakatub ivermektiini tarvitamise korral vaid üks.

Meie teadmiste kohaselt on lisaks Kory *et al.* kirjeldavale ülevaatele [9, 10] ja Bryant *et al* rangele metaanalüüsile [2, 3] viidud siiani läbi kolm¹ muud süstemaatilist ülevaadet: Hill *et al* [11] (WHO ülesandel); Castañeda-Sabogal *et al* [12] ja Nardelli *et al* [13]. Nardelli oma on lühike, kuid see langeb kokku meie järeldustega². Seega on viiest tänaseni tehtud ülevaatest negatiivne vaid Castañeda-Sabogali oma, ning selle metodoloogiline hinnang näitas AMSTAR 2 kriteeriumide kohaselt [15] kehva tulemust, samuti nagu ka Hilli uuring [11, 2, 3]. Hill *et al* siiski raporteerib suremuse vähenemist 75%, andes samas vastuolulise hinnangu, et “*tulemused ei ole reguleerivate asutuste poolt hinnangu andmiseks piisavad*”. See ei ole järeldus, mis tuleneks uuringute ülevaatest.

¹ Neljas uuring (Cobos-Campos *et al.* [14]) on saadaval aadressil <https://archive.is/J4HQU>, kuid selle DOI (*Digital Object Identifier*) number 10.15761/CRT.1000333 on üle kirjutatud, mis ei vasta süsteemi headele tavadele.

² Kuigi raportis on kasutusel pigem „šansside suhe“ (*odds ratio*) kui „riskide suhe“ (*risk ratio*). Erinevus on vaid erinevate mõõtevahendite eelistamises.

On oluline märkida, et Bryant *et al* ülevaade [2, 3] (millel BIRD-i soovitus põhineb) on teistega võrreldes kõige viimasem süstemaatiline ülevaade koos metaanalüüsiga. Samuti on see esimene ning praeguseks hetkeks ka ainus, kus järgitakse rangelt Cochrane'i süstemaatiliste ülevaadete metodoloogiat [16]. Selle kohaselt võetakse info tõlgendamisel arvesse üksikuuringute süstemaatilise vea ehk „nihke“ (*bias*) tõenäosust ning seetõttu kajastub järeldustes tõendusmaterjali „kindlus“ iga kliinilise tulemi osas, mille kohta on andmed olemas. Termin „vähene kindlus“ omab selles kontekstis tehnilist tähendust: edasiste uuringute käigus on „tõenäoline“, et mõjusuuruse hinnang muutub, ning „väga tõenäoline“, et muutub meie kindlus selle suhtes. „Keskmine“ kindlus tähendab, et edasised uuringud „tõenäoliselt“ muudavad mõjusuuruse hinnangut ning on „tõenäoline“, et meie kindlus selle suhtes muutub. Raportis välja toodud „väike“ kuni „keskmine“ kindlus *ei* tähenda, et raviefekt oleks nõrk: vastupidi, tähelepanud mõju on tugev ning järjekindel kõikide kliiniliste „tulemuste“ puhul, mille kohta on olemas tõestusmaterjal.

Läbiviidud uuringute kogu ei lõpe Bryant *et al* [2, 3] poolt käsitletud uuringutega, kus käsitlus on piiratud vaid RCT uuringutega. Reguleerivad asutused peavad RCT-sid kõrgeima kvaliteediga tõendusmaterjaliks, kuid on olemas ka kõrgekvaliteedilised vaatlusuuringud (OCT), mis hõlmavad arvuliselt palju rohkem patsiente ning mis toetavad RCT uuringute tulemusi. RCT ja OCT uuringute usaldusväärsuse võrdlus (kus võrdlus toimub rangelt Cochrane'i meetodite alusel [17]) näitab, et kvaliteetsete OCT-de kaudu saadud tulemused on sama usaldusväärsed kui RCT uuringutel. Seetõttu ei ole loogiline neid lisamaterjalina kõrvale jätta.

Lisaks näitavad n-ö reaalses maailmas tervet riiki hõlmavad juhtumiuuringud, mis kõige põhjalikumalt on kirjeldatud Peruu puhul [18], et ivermektiini laiaulatusliku kasutuselevõtuga kaasneb kohe Covid-19-ga seotud surmade ja nakkuste arvu silmatorkav langus. Praegu kasutavad ivermektiini Covid-19 vastu võitlemisel 25 riiki, neist 15 riigis toimub see kogu riigi ulatuses ning sellele on saadud ametlik heakskiit. Mitmes India maakonnas on ivermektiini kasutamine ametlik raviviis, hõlmates rahvastiku koguarvuna umbes 400 miljonit. Euroopa Liidus on ivermektiini kasutamise heaks kiitnud 3 riiki (Bulgaaria, Tšehhi, Slovakkia).

Kokkuvõtteks: EMA seisukoht ei ole vastavuses viiest ülevaatest neljaga; neist viies on metodoloogiliselt vilets. EMA seisukoht ei ole vastavuses ka ravimi kasutamisega praeguseks juba 25 riigis, sh kolmes EL riigis.

2. Doseerimine ja ohutus

Kuigi tavaliselt talutakse ivermektiini hästi nendes doosides, mis on heaks kiidetud teiste haiguste raviks, siis kõrvalmõjud võivad suureneda kasutades kõrgemaid doose, mis on vajalikud piisava viirusvastase kontsentratsiooni saavutamiseks kopsudes. Seega ei saa välistada ivermektiini toksilisust tavapäraselt heakskiidetud doosidest suuremate annuste puhul.

Siis on välja toodud kaks väidet: (i) Covid-19 puhul peavad doosid olema suuremad, kui on kasutusel parasiidivastase ravi korral; (ii) suuremate kontsentratsioonide ohutus ei ole selge. Uuringud ei toeta kumbagi väidet.

- (i) See, et *in vivo* ei ole saavutatavad piisavad kopsude või seerumi kontantratsioonid (mis on tuletatud algsetest *in vitro* EC₅₀ väärtustest, millest kirjutasid Caly *et al* [20]), on meditsiinalases kirjanduses hästi teada vastuolu (nt [21]). Kuid see vastuolu on juba ümber lükatud kliiniliste uuringutega, mis näitavad järjekindlat raviefekti dooside puhul, mis ei ole suuremad või ei ole üle kahe korra suuremad strongüloidiaasi puhul soovitatud standardsest 200 µg/kg doosist [22]. Mitte ükski raviprotokoll [5] ei soovitata üle 5 doosi ning enamikes protokollides on doose ainult 2 kuni 3. Paljud protokollid on võtnud standardiks fikseeritud 12 mg doosi, mis annaks 200 µg/kg tulemuse ainult 60 kg kehakaalu juures, mis täiskasvanutele mõeldes tähendab kergekaalusust.
- (ii) Ivermektiini ohutus on paremini välja selgitatud, kui enamikel muudel farmakopöas olevatel ravimitel, sest seda on jagatud ka ülemaailmsete MDA (Mass Drug Administration) kampaaniate käigus troopiliste parasiitidega võitlemiseks [23]. Kokku on kõikide manustatud dooside arv maailmas üle 3,8 miljardi [24], mis on umbes pool maailma elanike koguarvust. Lisaks näitavad üksikasjalikud ohutuselased uuringud [25], et ivermektiini talutakse hästi kuni kümme korda kõrgema annusena, kui on FDA poolt strongüloidiaasi raviks maksimaalselt lubatud, mis tagab rohkem kui piisavalt laia ravidoosi vahemiku.

On tehtud veel mitmed muid ohutusuuringud. Eksperdid koostasid ülevaate enam kui 500 uuringust, milles on kajastatud ivermektiiniga seostatud kõrvaltoimeid. Ülevaate kohaselt esineb kõrvaltoimeid harva ning need on raskusastmelt kergetest mõõdukateni [26]. Paljud kõrvaltoimed olid seotud sellega, et seoses parasiitide infektsiooni raviga, olid surnud või surevad parasidiid tekitanud põletikke ja ärritusi; mis mõistagi Covid-19 ravi puhul ei puutu asjasse.

Üks äärmuslik näide ivermektiini pikaajalise manustamise kohta on lapse leukeemiaravi, kus igapäevaseid doose 1 mg/kg või siis 60 mg (viiekordne strongüloidiaasi doos) manustati 6 kuud järjest. 13-aastase patsiendi ainult kaebus käis ravimi lõhna kohta [27] (ivermektiini antakse mõnes riigis mitte tableti, vaid suukaudse lahusega).

Kliinilise uuringu esimeses faasis, kus valideeriti ivermektiini pideva manustamise ohutust ning mille läbiviimiseks oli volitus Ühendkuningriigi raviametil (MHRA), ei leitud pärast esimese kahe doosi manustamist mingeid kõrvaltoimeid [28].

Alates 1992. aastast on registreeritud ainult 16 ivermektiini suukaudse manustamisega seotud surma [29]. Ivermektiinil, mis on olnud kasutusel 30 aastat, mida kasutatakse erinevatel näidustustel ning ülisuurtes kogustes, on kõrvaltoimed harvad ning need kerged või väga kerged (peavalu).

Kokkuvõttes: (i) Suured doosid ei ole ilmselgelt vajalikud (kuigi uuringud optimaalseima doosi väljaselgitamiseks on väga teretulnud). Praegu kasutatavate Covid-19 protokollide doosid jäävad kindlalt väljaselgitatud ohutusse vahemikku. (ii) Kuigi ka edasine ravimiohutusalane valvsus on oluline, on ivermektiin harukordselt ohutu ravim, mille tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus on kaduvväike ning mille kõrvaltoimed on kerged. Siin on kohane võrrelda ivermektiini kõrvaltoimeid Covid-19 haiguse sümptomite ja riskidega.

3. Soovitus kasutada ivermektiini vaid kliinilistes uuringutes

EMA järeldas, et ivermektiini kasutamist COVID-19 profülaktikaks või raviks ei saa praegu väljaspool kliinilisi uuringuid soovitada.

Nagu eelpool öeldud, põhineb soovitus seniste uuringute ülevaatel, mis ei lange kokku kuuest viie positiivse ülevaate sõnumiga ning mis kattuvad ainult ühe ülevaatega, mis oli metodoloogiliselt halvasti koostatud. See soovitus läheb vastuollu 25 riigi teistsuguse otsusega, sh 3 EL riiki.

Ravimi kasutamist ainult kliiniliste uuringutega piirates on aluseks eeldus, et ivermektiini mõju ei ole teada. See aga ei ole nii. Ivermektiiniga on läbi viidud palju kliinilisi uuringuid, mille põhjal on ravimi mõju tugev ning seda ülekaalukalt positiivses suunas. Kuigi tõendite „kindlusaste“ on „väike“ või „väike kuni keskmine“ (vastavalt ülevaatele, millel BIRD-i soovitus põhineb [2, 3]), ei tähenda see, et ravimi mõju oleks nõrk. See tähendab, et edasised ja kvaliteetsemad uuringud võivad muuta kas kasu kvantitatiivset määra või meie kindluse määra. Positiivse mõju olemasolu on juba selge.

Kui ravimi positiivne mõju on tõestatud, ei ole enam eetiline teha potentsiaalselt eluohtliku haiguse kohta edasisi kliinilisi uuringuid, kasutades selleks platseeborühma. See rikuks ka rahvusvahelist õigust, nt kliiniliste uuringute kohta käivat *Helsingi deklaratsiooni* [30]. Edasised kliinilised uuringud peaksid piirduma (i) optimaalse doosi uuringutega, (ii) võrdlusuuringutega, kus võrreldakse erinevate medikamentide mõju, mida kasutatakse täiendavalt haiguse erinevates faasides (antibiootikumid, muud viirusvastased ravimid, vitamiinid, mineraalid, põletikuvastased ravimid, antikoagulandid) ja (iii) kokkupuuteuuringutega nakkust vähendava profülaktilise mõju hindamiseks, kui ravimit kasutatakse profülaktikaks.

Erakorralise hädaolukorra kasutusloa on kiirelt saanud ravimid (nt remedesiviir), mille kohta on palju vähem positiivset tõendusmaterjali ning on teada palju rohkem negatiivseid kõrvalmõjusid, kui seda on ivermektiini kohta. Ivermektiin on ravimina saanud Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) heakskiidu kasutamiseks sügeliste ravis ning see on lisatud ka WHO oluliste ravimite nimekirja (sh laste ravimite nimekirja) just selleks otstarbeks kasutamiseks, kuigi uuringutugi sügeliste kohta on palju tagasihoidlikum, kui Covid-19 kohta [31].

Kokkuvõtteks: Reguleerivatel asutustel on aeg märgata, et ivermektiini mõju Covid-19 ravis on juba tõendatud ning et selle ohutus on hästi teada. Pandeemia olukorras peaksid otsustajad kiitma heaks selle väga ohutu ravimi kasutuselevõtu, kusjuures selle lõpliku kasutamise üle otsustaks siiski pädev meedik. Jätkuva viivitamisega kaasneb ainult edasine asjatu elude kaotus.

Viited

[0] European Medicines Agency. EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials. Statement 22 March 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>

[1] Lawrie, T. (2021). Ivermectin reduces the risk of death from Covid-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front line Covid-19 Critical Care Alliance. E-BMC Ltd report, 3 January, at www.e-bmc.co.uk

[2] Bryant, A., Lawrie, T.A., Dowswell, T., Fordham, E.J., Mitchell, S., Hill, S.R. & Tham, T.C. (2021). Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. OSF preprint, <https://osf.io/k37ft/> DOI: 10.31219/osf.io/k37ft

[3] Bryant, A., Lawrie, T.A., Dowswell, T., Fordham, E.J., Mitchell, S., Hill, S.R. & Tham, T.C. (2021). Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Research Square preprint, <https://www.researchsquare.com/article/rs-317485/v1>

[4] GRADE-DECIDE (2016). The *DECIDE* Project, European Commission Seventh Framework. <https://www.decide-collaboration.eu>

[5] British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) panel (2021). Recommendation on the Use of Ivermectin for Covid-19 - Executive Summary. <https://tinyurl.com/xcbh6d8>

[6] British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) panel (2021). The BIRD Recommendation on the Use of Ivermectin for Covid-19. Full report. <https://tinyurl.com/u27ea3y>

[7] Crump, A. (2017). Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics*, **70**, 495-505. doi: 10.1038/ja.2017.11

[8] Heidary, F. & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics*, **73**, 593--602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z

[9] Kory, P. *et al.* (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. OSF preprint: DOI: 10.31219/osf.io/wx3zn. Also from FLCCC at <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>

[10] Kory, P. *et al.* (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. To appear in *American Journal of Therapeutics*, May-June 2021.

[11] Hill, A., *et al.* (2021). Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Research Square* preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1

- [12] Castañeda-Sabogal, A. *et al.* (2021). Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint, DOI: 10.1101/2021.01.26.21250420
- [13] Nardelli, P. *et al.* (2021). Crying wolf in time of Corona: the strange case of ivermectin and hydroxychloroquine. Is the fear of failure withholding potential life-saving treatment from clinical use?. *Signa Vitae*, DOI: 10.22514/sv.2021.043
- [14] Cobos-Campos, R. *et al.* (2021). Potential use of Ivermectin for the treatment and profilaxis. *Clinical Research and Trials*, 7, 1-5. DOI: 10.15761/CRT.1000333 (over-ridden).
- [15] Shea, B. J. *et al.* (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, **358**. doi: 10.1136/bmj.j4008
- [16] Higgins, J. P. T. *et al.* (2020). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Pub. Cochrane Training. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>
- [17] Anglemyer, A., Horvath, H. & Bero, L. (2014). Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub2>
- [18] Chamie-Quintero, J., Hibberd, J. & Scheim, D. (2021). Sharp Reductions in COVID-19 Case Fatalities and Excess Deaths in Peru in Close Time Conjunction, State-By-State, with Ivermectin Treatments. *SSRN preprint*, DOI: 10.2139/ssrn.3765018
- [19] Yagisawa, M., Foster, P.J., Hanaki, H. & Ōmura, S. (2021). Global trends in clinical studies of Ivermectin in Covid-19. *Japanese Journal of Antibiotics*, **74**(1) in press.
- [20] Caly, L., *et al.* (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, **178**, 104787. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- [21] Schmith, V. D., Zhou, J. (J. & Lohmer, L. R. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
- [22] NiCE (2021). British National Formulary (BNF) entry for ivermectin <https://bnf.nice.org.uk/drug/ivermectin.html>
- [23] Crump, A. & Ōmura, S. (2011). Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, **87**, 13-28. DOI: 10.2183/pjab.87.13
- [24] Nicolas, P., Maia, M. F., Bassat, Q., Kobylinski, K. C., Monteiro, W. & Rabinovich, N. R. (2020). Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 8, E92 - E100. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30453-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30453-X)
- [25] Guzzo, C., *et al.* (2002). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, **42**, 1122-1133.

[26] Navarro, M. et al. (2020). Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, DOI: 10.1093/jac/dkz524

[27] de Castro, C. G. J., Gregianin, L. J. & Burger, J. A. (2020). Continuous high-dose ivermectin appears to be safe in patients with acute myelogenous leukemia and could inform clinical repurposing for COVID-19 infection. *Leukemia and Lymphoma*, **61**, 2536-2537. DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1786559>

[28] Medincell trial

[29] WHO/University of Uppsala pharmacovigilance database <http://www.vigiaccess.org/>

[30] World Medical Association (1964-2013). Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Article 33: “Use of placebo”. https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/Helsinki_protocol

[31] Cantey, P. (2018). WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: Application for inclusion of ivermectin on the WHO Model List of Essential Medicines (EML) and Model List of Essential Medicines for Children (EMLc) for the indication of Scabies. WHO Expert Committee Application, December 2018. https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/applications/s6.6_ivermectin.pdf