



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla iwermektyny w leczeniu oraz
profilaktyce COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 04.02.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Iwermektyna (IVM) jest lekiem przeciwpasożytniczym. Stosowanie u ludzi ogranicza się w Polsce do chorób dermatologicznych, tj. trądzik różowaty - lek w postaci kremu (rejestracja URPL). IVM stosowana w formie doustnej nie posiada rejestracji centralnej EMA ani krajowej URPLW MiPB. Lek jest dopuszczony do stosowania w niektórych państwach, m.in. Francji, Niemczech, Holandii, Austrii, Szwecji.
- Kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 14 kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją, z czego 12 dotyczyło stosowania iwermektyny w leczeniu COVID-19, jedno dotyczyło stosowania iwermektyny w ramach profilaktyki COVID-19 po kontakcie z zakażonym, a jedno obejmowało zarówno leczenie, jak i profilaktykę COVID-19.
- Do większości badań kwalifikowano pacjentów z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem choroby. Iwermektyna stosowana była w monoterapii lub w skojarzeniu z opieką standardową. W 4 badaniach interwencją stanowiła iwermektyna w skojarzeniu z doksycyliną +/- opieka standardowa.
- Efektywność iwermektyny porównywano z placebo ± opieka standardowa. W 4 RCTs jako ramię kontrolne stosowano hydroksychlorochinę (Elgazzar 2020, Chowdhury 2020, Niae 2020) oraz lopinawir w skojarzeniu z rytonawirem (Babalola 2021).

Leczenie:

- W żadnym z badań, w których iwermektynę (± doksycyklina) porównywano z placebo / opieką standardową nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności ani częstości występowania zdarzeń niepożądanych.
- Istotne statystycznie różnice na korzyść iwermektyny względem placebo / opieki standardowej odnotowano w zakresie czasu do eliminacji wirusa / szybkości zaniku wirerii.
- U pacjentów stosujących iwermektynę w skojarzeniu z doksycyliną, w porównaniu do pacjentów stosujących placebo z opieką standardową, istotne statystycznie korzyści odnotowano w zakresie punktów końcowych dotyczących poprawy klinicznej i wyzdrowienia klinicznego, czasu utrzymywania się pozytywnego wyniku testu RT-PCR w 14. dniu (Mahmud 202), jak również czasu do wyzdrowienia (Hashim 2020).
- Analizując wyniki badań należy wziąć pod uwagę ich ograniczenia, wynikające przede wszystkim z: niskiej liczebności prób (niska moc statystyczna badań); regionów geograficznych (Bangladesz, Egipt, Irak, Iran, Indie, Nigeria, Turcja, Argentyna, Hiszpania), w których przeprowadzono badania; sposobu analizy wyników; różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów (nieskuteczność procesu randomizacji); doboru komparatorów, braku informacji o leczeniu stosowanym w ramach opieki standardowej; braku publikacji wyników (Mahmud, Okumus – wyniki badania dostępne tylko na clinicaltrials.gov) lub publikacji typu pre-print (Hashim 2020, Elgazzar 2020, Chowdhury 2020).

Profilaktyka:

- W grupie pacjentów otrzymujących IVM zaobserwowano znamienne statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby (Shouman 2020), jak również niższy odsetek osób z potwierdzonym RT-PCR zakażeniem (Elgazzar 2020).
- **Mając na względzie wyniki oraz jakość dostępnych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o korzyściach ze stosowania iwermektyny w COVID-19 jest obarczone niepewnością, przynajmniej do czasu opublikowania wyników dużych, dobrze zaprojektowanych, wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją.**
- **Heterogeniczność włączonych badań pierwotnych pozwala stwierdzić, że kumulacja wyników obciążona jest wysokim ryzykiem błędu.**

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa iwermektyny (IVM) stosowanej u pacjentów z COVID-19 oraz w profilaktyce COVID-19.

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 28.01.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu pre-print – www.medrxiv.org oraz ResearchSquare. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla iwermektyny

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19, pacjenci po kontakcie z zakażonym wirusem SARS-CoV-2
Interwencja	Iwermektyna
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną i randomizacją;

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none">• Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji),• Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs,• Wyniki ≥1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none">• Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

Poziom	Opis
C	<ul style="list-style-type: none"> RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> Opis przypadku

3. WYNIKI

W ramach przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 14 kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją, z czego 1 (Shouman 2020) dotyczyła zastosowania iwermektyny tylko w ramach profilaktyki COVID-19.

W Tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie dokumentu.

Zidentyfikowane badania pochodzą głównie z Bangladeszu, Egiptu ale również z Iraku, Iranu, Argentyny, Hiszpanii, Indii, Nigerii i Turcji. W większości badań populację stanowili pacjenci z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem choroby, jedynie do 4 badań kwalifikowano również osoby z cięższym przebiegiem COVID-19. Wielkość populacji w ramieniu interwencji tylko w 4 RCTs wynosiła ≥ 100 osób, największa liczebność próby w grupie interwencji – 200 osób – została uwzględniona w badaniu Mahmud 2020 (wyniki badania dostępne tylko na *clinicaltrial.gov*).

W większości odnalezionych badań IVM stosowana była w monoterapii lub w skojarzeniu z opieką standardową. W 4 badaniach interwencję stanowiła iwermektyna w skojarzeniu z doksycyliną +/- opieka standardowa (Ahmed 2020, Mahmud 2020, Hashim 2020, Chowdhury 2020). Postępowanie w ramach opieki standardowej było zróżnicowane i obejmowało m.in. antybiotykoterapię (Podder 2020, Hashim 2020 i Elgazzar 2020, Ravikirti 2021, Okumus 2021), hydroksychlorochinę (Ravikirti 2021, Okumus 2021) czy glikokortykosteroidy (Ravikirti 2021, Hashim 2020, Mahmud 2020).

Efektywność iwermektyny porównywano z placebo \pm opieka standardowa, w 4 RCTs jako ramię kontrolne stosowano hydroksychlorochinę (Elgazzar 2020, Chowdhury 2020, Niae 2020) oraz lopinawir w skojarzeniu z rytonawirem (Babalola 2021).

Schemat dawkowania jak również czas leczenia IVM był zróżnicowany – w 6 badaniach IVM stosowano w jednorazowej dawce, natomiast maksymalny czas terapii IVM wyniósł 5 dni. W badaniu Niae 2020 uwzględniono 4 schematy dawkowania IVM.

Analizując wyniki RCTs należy uwzględnić liczne ograniczenia metodyczne badań, tj.

- niska liczebność prób;
- wybór hydroksychlorochiny jako opcji stanowiącej ramię kontrolne w badaniach (Elgazzar 2020, Chowdhury 2020, Niae 2020, Babalola 2021);
- brak zaślepienia (Chachar 2020, Podder 2020, Krolewiecki 2020, Chowdhury 2020, Elgazzar 2020, Okumus 2021) lub brak informacji o zaślepieniu (Hashim 2020);
- brak informacji o leczeniu stosowanym w ramach opieki standardowej, brak szczegółowych informacji o odsetkach pacjentów otrzymujących daną terapię (Mahmud 2020, Chowdhury 2020, Krolewiecki 2020, Chachar 2020);

- różnice pomiędzy ramionami badania w wyjściowej charakterystyce pacjentów (Chachar 2020, Babalola 2021, Krolewiecki 2020) – wskazuje na nieskuteczność procesu randomizacji;
- region geograficzny, w którym przeprowadzono badania (Bangladesz, Egipt, Irak, Iran, Indie, Nigeria, Turcja, Argentyna, Hiszpania);
- brak analizy ITT (Ahmed 2020, Ravikirti 2021, Mahmud 2020, Krolewiecki 2020);
- brak publikacji pełnotekstowej (Mahmud 2020, Okumus 2021 – wyniki badania dostępne tylko na *clinicaltrial.gov*),
- status publikacji – pre-print (Hashim 2020, Elgazzar 2020, Chowdhury 2020).

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa iwermektyny w COVID-19

No.	Study author, year	Country	Population	Intervention arm	N	Control arm	N	Types of analysed endpoints	Blinding	Reliability level
1.	Ahmed 2020	Bangladesh	Mild	IVM (12 mg once daily for 5 days)	22	Placebo	23	Duration of hospitalization after treatment; Duration to viral clearance; Afebrile, Cough and Sore throat on day 7, Serious adverse drug events	DB	E
				IVM (12 mg single dose) + doxycycline (200 mg on day 1, followed by 100 mg every 12 h for the next 4 days)	23					
2.	Ravikirti 2021	India	Mild-moderate	IVM (12 mg on day 1 and 2)	55	Placebo	58	Negative RT-PCR; Symptom free; Discharged; Admission to ICU; Invasive Ventilation; In-hospital mortality	DB	E
3.	Chachar 2020	Bangladesh	Mild	IVM (12 mg at 0, 12, and 24 hours) + symptomatic treatment	25	Symptomatic treatment	25	Symptomatic on day 7	OL	E
4.	Chaccour 2021(SAINT)	Spain	Mild	IVM (single dose of 0.4 mg/kg)	12	Placebo	12	Positive SARS-CoV-2 PCR – gene E, gene N; Seroconversion (positive IgG); Median of IgG titers; Viral load; Cycle threshold; Fever progression; Cough progression; AEs; SAEs; Drug-related AE; Mortality	DB	E
5.	Podder 2020	Bangladesh	Mild-moderate	IVM (0.2 mg/kg on the day 1) + usual care	32	Usual care	30	Time required for the resolution of symptoms; Result of repeat RT-PCR test: positive, negative	OL	E
6.	Krolewiecki 2020	Argentina	Mild-moderate	IVM (0.6 mg/kg/day for 5 days) + SoC	30	SoC	15	Viral load reduction in respiratory secretions; The viral load decay rate; Disease progression; AEs, SAEs	OL	E
7.	Mahmud 2020	Bangladesh	Mild-moderate	IVM (12 mg x1) + doxycycline (100 mg, BD 5 days) + SoC	200	Placebo+ SoC	200	Early Clinical Improvement; Late Clinical Recovery; Clinical Deterioration; Persistently Positive for RT-PCR of Covid-19, Mortality, SAEs	DB	C
8.	Okumus 2020	Turkey	Severe	IVM (0.2 mg/kg/day for 5 days) + Soc (hydroxychloroquine, favipiravir, azithromycin)	36	SoC (hydroxychloroquine, favipiravir, azithromycin)	30	Mortality, Clinical response, adverse events	OL	E
9.	Hashim 2020	Iraq	Mild-moderate, severe, critical	IVM (0.2 mg/kg per day for 2 days, in some patients third dose 0.2 mg/kg per day was given 7 days after the first dose) + doxycycline + SoC	70	SoC	70	Time to recovery; Progression of the disease; Mortality	ND	E
10.	Chowdhury 2020	Bangladesh	Mild-moderate	IVM (0.2 mg/kg single dose) + doxycycline (100 mg BID for 10 days)	60	HCQ (400 mg 1st day, then 200 mg BID for 9 days) + Azithromycin (500 mg daily for 5 days)	56	Recovery to negative PCR rate; Recovery duration to negative PCR; Duration of symptomatic recovery; New symptoms that may be attributed to drug adverse effect or progression of COVID-19 Adverse effects	OL	E
11.	Elgazzar 2020	Egypt	Mild-moderate	IVM (0.4 mg/kg, max. 4 tablets (6mg / tablet) once daily dose, for 4 days) + SoC	100	HCQ (400 mg every 12 hours for one day followed by 200 mg every 12 hours for 5 days) + SoC	100	Duration of hospital stay; Prognosis: improved, progressed, died; Laboratory investigations; RT- PCR conversion	OL	C
			Severe	IVM (4 days course of 0.4 mg/kg max.4 tablets (6mg / tablet) once daily dose) + SoC	100					

No.	Study author, year	Country	Population	Intervention arm	N	Control arm	N	Types of analysed endpoints	Blinding	Reliability level
12.	Niaee 2020	Iran	Mild - severe	<ul style="list-style-type: none"> • IVM, single dose (0.2 mg/kg) • IVM, three doses (0.2 mg/kg) • IVM, single dose (0.4 mg/kg) • IVM, three doses (0.4, 0.2, 0.2 mg/kg) 	120	<ul style="list-style-type: none"> • Common regimen (HCQ 200mg/kg 2x per day) • Placebo + common regimen (HCQ 200mg/kg 2x per day) 	60	Duration of hospital stay; Duration of low O ₂ saturation; Tachypnea Off; Fever Off; Mortality	DB	E
13.	Babalola 2021	Nigeria	Mild – moderate, asymptomatic	IVM (6 mg every 84 hours, 2x week)	21	Lopinavir / ritonavir daily for 2 weeks	20	Time to SARS-CoV-2 negativity; Time sequence of days to negativity; Platelet count – change	DB	E
				IVM (12 mg every 84 hours, for 2 weeks)	21					
PROPHYLAXIS										
14.	Elgazzar 2020	Egypt	Health care and household contacts	IVM (0.4 mg/kg single oral dose before breakfast to be repeated after one week) + PPE	100	PPE only	100	Confirmed infected subjects by RT-PCR	OL	C
15.	Shouman 2020	Egypt	Asymptomatic household close contacts	IVM (2 doses 72 hours apart 40-60 kg – 15 mg/day, 60-80kg – 18mg/day, >80kg – 24 mg/day)	203	No intervention	101	Development of Symptoms; Mortality; AEs; SAEs	OL	E

HCQ – Hydroxychloroquine; IVM – Ivermectin; ND – no data; PPE – personal protective equipment; AEs – adverse events; SAEs – serious adverse events; DB – double blind; OL - open-label; SB – single-blind; ND – no data

Podsumowanie wyników badań pierwotnych

- **Leczenie**

Iwermektyna vs opieka standardowa / placebo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności (Ravikirti 2021, Chaccour 2021, Okumus 2021), długości hospitalizacji (Ravikirti 2021), ryzyka występowania działań niepożądanych (Ahmed 2020, Chaccour 2021, Krolewiecki 2020, Okumus 2021) oraz punktów końcowych odnoszących się do stanu klinicznego pacjentów tj. progresja choroby, wyzdrowienie, występowania objawów. (Ravikirti 2021, Chachar 2020, Chaccour 2021, Podder 2020, Okumus 2021).

Istotne statystycznie różnice na korzyść IVM odnotowano w zakresie czasu do eliminacji wirusa / szybkości zaniku wirerii w 5 dniu (Ahmed 2020 – 9,7 vs 12,7 dni / Krolewiecki 2020 – subpopulacja z medianą stężenia IVM w osoczu >160ng/ml – 0,64⁻¹ vs 0,13⁻¹ dni) oraz zmniejszenia miana wirusa (Krolewiecki 2020 – 72 vs 42% – subpopulacja z medianą stężenia IVM w osoczu >160ng/ml).

Iwermektyna + doksycyklina vs opieka standardowa / placebo

W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności (Mahmud 2020, Hashim 2020) i występowania działań niepożądanych (Mahmud 2020, Ahmed 2020).

W badaniu Mahmud 2020, u pacjentów stosujących iwermektynę w skojarzeniu z doksycyliną, w porównaniu do pacjentów stosujących placebo z opieką standardową, istotne statystycznie korzyści odnotowano w zakresie punktów końcowych dotyczących pogorszenia klinicznego (8,7 vs 17,8%, HR=0,45, 95%CI: 0,23; 0,85), poprawy klinicznej (60,7 vs 44,4%, HR=0,53, 95%CI: 0,30; 0,96) i wyzdrowienia klinicznego (23 vs 37,2%, HR=0,51, 95%CI: 0,32; 0,80) oraz czasu utrzymywania się pozytywnego wyniku testu RT-PCR w 14. dniu (7,7 vs 20%, HR=0,58, 95%CI: 0,44; 0,81). W badaniu Hashim 2020 istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji odnotowano jedynie dla czasu do wyzdrowienia (w populacji ogólnej 10,6 vs 17,9 dni; w subpopulacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nasileniem objawów 6,3 vs 13,7 dni).

Iwermektyna + doksycyklina vs hydroksychlorochina + azytromycyna

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów końcowych tj. m.in. szybkości ustępowania objawów, średniego czasu do uzyskania ujemnego wyniku PCR (Chowdhury 2020).

Iwermektyna vs hydroksychlorochina

Istotne statystycznie różnice na korzyść IVM odnotowano w zakresie śmiertelności (Niae 2020, Elgazzar 2020), progresji choroby (Elgazzar 2020), poprawy klinicznej (Elgazzar 2020), długości hospitalizacji (Elgazzar 2020, Niae 2020), czasu do konwersji RT-PCR (Elgazzar 2020) oraz poprawy parametrów laboratoryjnych (Elgazzar 2020).

Iwermektyna vs lopinawir/rytonawir

W badaniu Babalola 2020 odnotowano istotnie statystycznie krótszy czas do uzyskania negatywnego wyniku testu RT-PCR względem grupy kontrolnej (6 vs 4,7 dni). W badaniu nie analizowano istotnych klinicznie punktów końcowych.

- **Profilaktyka**

W dwóch badaniach, w których iwermektyna była stosowana w ramach profilaktyki COVID-19 u osób po kontakcie z zakażonym, w grupie pacjentów otrzymujących IVM zaobserwowano znamienne statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby (Shouman 2020), jak również niższy odsetek osób z potwierdzonym RT-PCR zakażeniem (Elgazzar 2020). Różnice w zakresie występowania działań niepożądanych, jak również pojawiania się poszczególnych objawów (tj. m.in. nudności, zmęczenie, biegunka) były nieistotne statystycznie.

Tabela 5. Wyniki badań pierwotnych włączonych do przeglądu – leczenie

No.	Study author, year / acronym	Reliability level	Test arm, N	Control arm, N	Mortality	Progression	Recovery	Duration of hospital stay	Duration of viral clearance	SARS-CoV-2 negativity	AEs	SAEs
Ivermectin vs SoC / placebo												
1.	Ahmed 2020	E	22	24					p=0.005 (mean: 9.7 vs 12.7 days)			
2.	Ravikirti 2021	E	55	57		Admission to ICU; Invasive Ventilation	Symptom free Discharge			Day 6		
3.	Chachar 2020	E	25	25			Symptomatic on day 7					
4.	Chaccour 2021 (SAINT)	E	12	12		Fever Cough				Positive SARS-CoV-2 PCR		
5.	Podder 2020	E	32	30			Resolution of symptoms – time			Negative result of repeat RT-PCR test		
6.	Krolewiecki 2020	E	30	15					The viral load decay rate (Subgroup with >160ng/ml IVM median plasma concentration) p=0.041			
7.	Okumus 2021	E	36	30			Clinical response					
Ivermectin + doxycycline vs SoC / placebo												
1.	Ahmed 2020	E	23	24								
2.	Mahmud 2020	C	183	180		HR=0.45 (95%CI: 0.23; 0.85)	HR=0.51 (95%CI 0.32; 0.80) Clinical improvement HR=0.53 (95%CI 0.30; 0.96)			Persistently Positive for RT-PCR HR=0.58 (95%CI: 0.44; 0.81)		
3.	Hashim 2020	E	70	70			Time to recovery (mean: 10.6 vs 17.9 days) p<0.0001					
Ivermectin + doxycycline vs hydroxychloroquine + azithromycin												
1.	Chowdhury 2020	E	60	56			Recovery to negative PCR rate					
Ivermectin +/- SoC vs hydroxychloroquine +/- SoC												
1.	Elgazzar 2020	C	100	100	Mild-moderate	Mild-moderate ^RR=0.05 (95%CI: 0.01; 0.33), NNT=5			p<0.001 Mild-moderate: 5 vs 15 dni Severe: 6 vs 18 dni	Time to RT-PCR conversion p<0.001		
			100	100	Severe ^RR=0.10 (95%CI: 0.02; 0.42), NNT=6	Severe ^RR=0.13 (95%CI: 0.05; 0.36), NNT=4						
2.	Niae 2020	E	120	60		RR=0.18 (95%CI: 0.06; 0.55), NNT=7		Tachypnea Off Fever Off	p=0.006			
Ivermectin vs lopinavir/rytonavir												
1.	Babalola 2020	E	42	20						Time to negativity p=0.0066		

^ Agency's own calculations; AEs – adverse events; SAEs – serious adverse events; SoC – standard of care; RR – risk ratio

Tabela 6. Wyniki badań pierwotnych włączonych do przeglądu – profilaktyka

No.	Study author, year / acronym	Reliability level	Test arm, N	Control arm, N	Development of Symptoms	Confirmed infected subjects by RT-PCR	AEs	Mortality
1.	Elgazzar 2020	C	100	100		p<0.05 ^RR=0.20 (95%CI: 0.04; 0.89), NNT=30		
2.	Shouman 2020	E	203	101	^RR=0.13 (95%CI: 0.08; 0.21), NNT=2			

^ Agency's own calculations; AEs – adverse events; RR – risk ratio

Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu – leczenie

W Tabeli 7 podsumowano wyniki dla śmiertelności z informacją o poziomie wiarygodności dowodów naukowych.

Tabela 7. Podsumowanie danych dla skuteczności ivermektyny w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Badanie	Populacja	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI), NNT	Poziom wiarygodności
Ivermektyna vs SoC / placebo					
Ravikirti 2021	Mild-moderate	0/55	4/57	\wedge RR=0.1 (0.0; 2.1)	E
Chaccour 2021	Mild	0/12	0/12	-	E
Okumus 2021	Severe	6/30	9/30	\wedge RR=0.66 (0.27; 1.64)	E
Ivermektyna + doksycyklina vs SoC / placebo					
Mahmud 2020	Mild-moderate	0/183	3/180	\wedge RR=0.14 (0.01; 2.70)	C
Hashim 2020	Mild-critical	2/70	6/70	\wedge RR=0.33 (0.07; 1.60)	E
	Mild-moderate	0/48	0/48	-	
	Severe	0/11	6/22	OR=0.11 (ND;ND) \wedge RR=1.15 (0.01; 2.40)	
	Critical	2/11	no patients	-	
Ivermektyna +/- SoC vs hydroksychlorochina +/- SoC					
Elgazzar 2020	Mild, moderate, severe	2/200	24/200	\wedge RR=0.08 (0.020; 0.35), NNT=10	C
Niae 2020	Mild-severe	4/120	11/60	RR=0.18 (0.06; 0.55), \wedge NNT=7	E

[^] obliczenia własne Agencji; BD – brak danych; RR – risk ratio

Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie ciężkości choroby, schematów dawkowania ivermektyny, doboru komparatorów i terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, kryteriów kwalifikacji do badań (uwzględnianie pacjentów z różnym nasileniem objawów choroby), metodyki badania – zaślepienie / brak zaślepienia, liczebności prób, sposobu analizy wyników (analiza ITT, mITT lub *per protocol*), analizowanych punktów końcowych i ich definicji, okresu obserwacji, przeprowadzenie kumulacji wyników badań wydaje się nieuprawnione.

Pomimo wyżej zidentyfikowanych ograniczeń, autorzy pracy Hill 2021² przeprowadzili metaanalizę wyników badań dla śmiertelności (6 RCTs; N=1 255 pacjentów). Wyniki wskazują na redukcję ryzyka śmiertelności (RR=0,25, 95%CI: 0,12; 0,52, p=0,0002); zgony odnotowano u 2,1% (14/650) pacjentów w grupie IVM oraz u 9,5% (57/597) pacjentów w grupie kontrolnej (Rysunek 4 w aneksie). Należy jednak podkreślić, że wynik skumulowany obarczony jest wysoką niepewnością oszacowań, a publikacja dostępna jest (na dzień 02.02.2021) wyłącznie w postaci pre-print, co więcej wyniki 5 badań pierwotnych uwzględnionych w analizie nie zostały opublikowane. Autorzy metaanalizy wskazują również na liczne ograniczenia przyjętej metodyki oraz konieczność ponownej analizy z uwzględnieniem wyników większych prób klinicznych z randomizacją, oceniających IVM w stałym schemacie dawkowania (zastosowanie większej dawki IVM przez 3-5 dni). Badania takie są obecnie prowadzone w Meksyku, Ameryce Południowej oraz Egipcie a ich wyniki są spodziewane w lutym i marcu 2021 roku.

² Hill A, Ahmed S, et al. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARSCoV-2 infection. Res. Square [https://assets.researchsquare.com/files/rs-148845/v1_stamped.pdf]

Z uwagi na ww. ograniczenia metaanalizy Hill 2021, analitycy AOTMiT przeprowadzili metaanalizę (5 RCTs, N= 699 pacjentów) z wykluczeniem badań, w których ramię kontrolne stanowiła hydroksychlorochina (HCQ + azytromycyna – 1 badanie, HCQ + SoC – 1 badanie) – wyniki wskazują, że zastosowanie iwermektyny wiąże się ze znamiennej statystycznie redukcją ryzyka zgonu (RR=0,39, 95%CI: 0,19; 0,81 – Rysunek 1). Do uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością (heterogeniczność kliniczna: ciężkość przebiegu COVID-19, leczenie stosowane równolegle; heterogeniczność metodyczna: różne schematy dawkowania iwermektyny, liczebności prób, sposób analizy wyników, okres obserwacji).

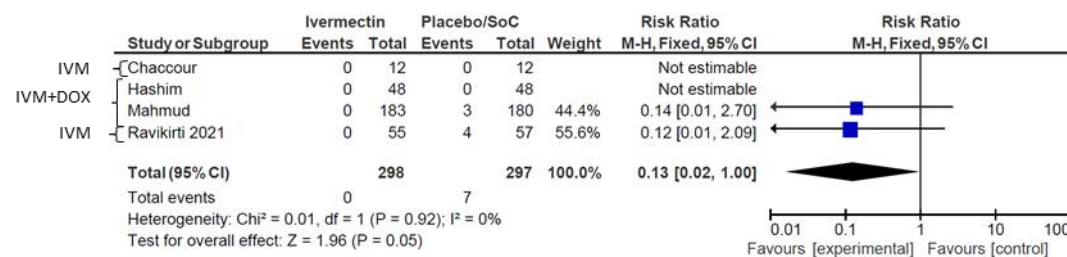
Dodatkowo przeprowadzono analizę z uwzględnieniem podziału na stopień nasilenia choroby: łagodny – umiarkowany (4 RCTs, N= 595 pacjentów) oraz ciężki (2 RCTs, N= 93 pacjentów) – Rysunek 2 i Rysunek 3 – wyniki skumulowane nie są istotne statystycznie.

Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz przeglądu Hill 2021 przedstawia Tabela 22 w Aneksie.

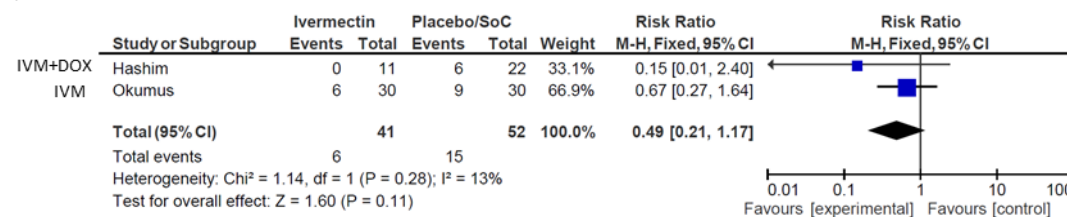
Rysunek 1. Metaanaliza wyników RCTs (ryzyko zgonu, RR) dla porównania IVM+/-DOX vs PLB/SoC



Rysunek 2. Metaanaliza wyników RCTs (RR) dla porównania IVM+/-DOX vs PLB/SoC – populacja mild-moderate



Rysunek 3. Metaanaliza wyników RCTs (RR) dla porównania IVM+/-DOX vs PLB/SoC – populacja severe



4. DYSKUSJA I WNIOSKI

Kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 14 kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją, z czego 12 dotyczyło stosowania iwermektyny w leczeniu COVID-19, jedno obejmowało zarówno leczenie jak i profilaktykę COVID-19, jedno dotyczyło stosowania iwermektyny w ramach profilaktyki COVID-19 po kontakcie z zakażonym. W większości badań populację stanowili pacjenci z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem choroby, a iwermektyna stosowana była w monoterapii lub w skojarzeniu z opieką standardową. W 4 badaniach interwencją stanowiła iwermektyna w skojarzeniu z doksycykliną +/- opieka standardowa. Efektywność iwermektyny porównywano z placebo ± opieka standardowa, w 4 RCTs w ramieniu kontrolnym stosowano hydroksychlorochinę (Elgazzar 2020, Chowdhury 2020, Niae 2020) oraz lopinawir w skojarzeniu z rytonawirem (Babalola 2021).

W żadnym z badań, w których iwermektynę (± doksycyklina) porównywano z placebo / opieką standardową nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności ani częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań, w których w ramieniu kontrolnym stosowano hydroksychlorochinę (Elgazzar 2020, Niae 2020) wskazują co prawda na występowanie istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności na korzyść ramienia z iwermektyną, jednak z uwagi na możliwy negatywny wpływ hydroksychlorochiny na wyniki, leczenia należy je traktować ze szczególną ostrożnością.

W badaniach, w których porównywano IVM z placebo / opieką standardową, nie odnotowywano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych tj. progresja choroby, ustąpienie objawów, odpowiedź na leczenie czy wypis ze szpitala. Z kolei wyniki badania Mahmud 2020, obejmującego największą grupę pacjentów, wskazują, że korzyści ze stosowania iwermektyny w skojarzeniu z doksycykliną można zaobserwować w zakresie poprawy klinicznej oraz redukcji ryzyka progresji choroby. Wyniki mniejszych prób klinicznych – Ahmed 2020 i Krolewiecki 2020 – wskazują z kolei, że iwermektyna może wpływać na zmniejszenie miana wirusa oraz skracać czas do uzyskania negatywnego wyniku PCR. Analizując wyniki badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT, należy wziąć pod uwagę ich ograniczenia, wynikające przede wszystkim niskiej liczebności prób wpływającej na moc statystyczną badań, regionów geograficznych, w których przeprowadzono badania, sposobu analizy wyników, różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów, doboru komparatorów, braku informacji o leczeniu stosowanym w ramach opieki standardowej, brak szczegółowych informacji o odsetkach pacjentów otrzymujących konkretną terapię, braku publikacji wyników (Mahmud, Okumus, Shouman 2020 – wyniki badania dostępne tylko na *clinicaltrial.gov*) lub publikacji typu pre-print (Hashim 2020, Elgazzar 2020, Chowdhury 2020).

Heterogeniczność włączonych badań pierwotnych pozwala stwierdzić, że kumulacja wyników obarczona jest wysokim ryzykiem błędu.

Stosowanie iwermektyny jako profilaktyki COVID-19 oceniano w dwóch, zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania, próbach klinicznych z randomizacją, w których w grupie pacjentów otrzymujących IVM zaobserwowano istotnie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby (Shouman 2020), jak również niższy odsetek osób z potwierdzonym RT-PCR zakażeniem (Elgazzar 2020).

Mając na względzie wyniki i jakość dostępnych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o korzyściach ze stosowania iwermektyny w COVID-19 jest obarczone niepewnością, przynajmniej do czasu opublikowania wyników dużych, dobrze zaprojektowanych, wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją.

Ponadto, należy mieć na uwadze, w Polsce lek z iwermektyną do stosowania u ludzi dostępny jest wyłącznie w postaci kremu wskazanego do leczenia trądziku różowatego. Lek w postaci tabletek oraz iniekcji dostępny jest wyłącznie do leczenia weterynaryjnego. IVM stosowana w formie doustnej nie posiada rejestracji centralnej EMA ani rejestracji krajowej URPLW MiPB. Lek jest dopuszczony do stosowania w niektórych państwach, m.in. Francji, Niemczech, Holandii, Austrii, Szwecji.

Aneks

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Ahmed 2020 – leczenie

Ahmed 2020							
A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness (International Journal of Infectious Diseases, 26.11.2020)							
Methodology	Population	Intervention 1	Intervention 2	Control	Limitations		
Randomized, double-blind, placebo-controlled Randomization 1:1:1 Duration of the study: no data Bangladesh	N=75 (72 included in the final analysis)* Adults with mild COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> age 18–65 years; admitted to hospital within the last 7 days; presence of a fever (>37.5°C), cough, and/or sore throat; diagnosed positive for SARS-CoV-2 by real-time reverse transcription PCR (rRT-PCR). <u>Exclusion criteria:</u> allergic to ivermectin or doxycycline, or if there was the potential for a drug–drug interaction with ivermectin or doxycycline; had chronic illnesses (e.g., ischemic heart disease, heart failure, documented cardiomyopathy, chronic kidney disease, chronic liver disease); had received ivermectin and/or doxycycline in the last 7 days; were pregnant or lactating; or had participated in any other clinical trial within the last month. The duration of illness before assessment was an average of 3.83 days.	Ni1=24 (22 included in the final analysis)* Oral ivermectin alone (12 mg once daily for 5 days)	Ni2=24 (23 included in the final analysis)* Oral ivermectin in combination with doxycycline (12 mg ivermectin single dose and 200 mg doxycycline on day 1, followed by 100 mg every 12 h for the next 4 days)	Nc=24 (23 included in the final analysis)* Placebo	<ul style="list-style-type: none"> – Lack of detailed characteristics of patients in study arms; – No detailed results for all analyzed endpoints; – No detailed information about randomization method, blinding and statistical methods; – Supported by Beximco Pharmaceutical Limited, Bangladesh. 		
	Mean age ± SD – yr	42					
	Female sex – %	54					
	Fever at enrolment – n/N (%)	17/22 (77.3)	17/23 (73.9)	19/23 (82.6)			
	Cough at enrolment – n/N (%)	18/22 (81.8)	19/23 (82.6)	15/23 (65.2)			
	Sore throat at enrolment – n/N (%)	4/22 (18.2)	3/23 (13)	4/23 (17.4)			
Results							
Outcome		Intervention 1 (IVM)	Intervention 2 (IVM+DOX)	Control (PLB)	Statistical significance of differences		
event	follow-up period				Relative parameter (95%CI) / p	Absolute difference	
Duration of hospitalization after treatment – days, mean (95%CI)		14 days**	9.6 (7.7; 11.7)	10.1 (8.5; 11.8)	9.7 (8.1; 11.0)	p=0.93	-
Duration to viral clearance – days, mean (95%CI)	All patients		9.7 (7.8; 11.8)	11.5 (9.8; 13.2)	12.7 (11.3; 14.2)	IVM vs PLB: p=0.005	-
	Patients without co-morbidities		9	-	13	IVM+DOX vs PLB: p=0.123	-
Afebrile on day 7 – n/N (%)		7 days	17/17 (100)	16/17 (94.1)	16/19 (84.2)	IVM+DOX vs PLB: p=0.35 IVM vs PLB: p=0.09	-
Cough at on day 7 – n/N (%)			7/18 (61.1)	7/19 (63.2)	9/15 (40)	IVM+DOX vs PLB: p=0.18 IVM vs PLB: p=0.23	-
Sore throat on day 7 – n/N (%)			3/4 (75)	1/3 (33.3)	3/4 (75)	IVM+DOX vs PLB: p=0.35 IVM vs PLB: p=0.09	-
Serious adverse drug events – n		14 days**	0	0	0	-	-
The mean values of the blood biomarkers (CRP, LDH, procalcitonin, and ferritin) dropped from baseline to day 7 in all three groups and these changes were significant for CRP (p=0.02) and LDH (p=0.01) in the 5-day ivermectin arm and for LDH in the placebo group (p=0.01).							
Author's conclusion: A 5-day course of ivermectin was found to be safe and effective in treating adult patients with mild COVID-19. Larger trials will be needed to confirm these preliminary findings.							

DOX – doxycycline; IVM – ivermectin; PLB – placebo; *24 patients were included per study arm.

One patient from each of the ivermectin + doxycycline and placebo groups and two patients in the 5-day ivermectin group withdrew their consent during the study due to family obligations and unwillingness to be tested further; ** After day 14, patients were followed-up weekly until found to be test-negative.

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Ravikirti 2021 – leczenie

Ravikirti 2021						
Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial (medRxiv, 09.01.2021)						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Randomized, double-blind, placebo-controlled	N=115 (112 included in the final analysis)* Adults with mild to moderate COVID-19.		Ni1=57 (55 included in the final analysis)*	Nc=58 (57 included in the final analysis)*	<ul style="list-style-type: none"> – A conclusive repeat RT-PCR report could not be obtained in 32.1% of the patients. Moreover, as serial RT-PCR tests were not done, the median time to viral clearance in the two groups could not be ascertained; – Most of patients received concomitant treatment; – Small sample; 	
Duration of the study: 01/08/2020 – 31/10/2020	<u>Inclusion criteria:</u> all patients above the age of 18 admitted with a diagnosis of COVID -19 (on the basis of a positive RT-PCR or Rapid Antigen Test report) at AIIMS, Patna, India with mild or moderate disease as defined by the ministry of health and family welfare guidelines** and not meeting any of the exclusion criteria were considered eligible for the study.		Ivermectin (12 mg on day 1 and day 2 of admission)	placebo		
India	<u>Exclusion criteria:</u> known allergy to or adverse drug reaction with Ivermectin; unwillingness or inability to provide consent to participate in the study; prior use of ivermectin during the course of this illness; pregnancy and lactation.					
	Mean age ± SD – yr		50.7±12.7	54.2±16.3		
	Female sex – no (%)		15 (27.3)	16 (28.1)		
	COVID-19 disease severity	Mild	42 (76.4)	46 (80.7)		
		Moderate	13 (23.6)	11 (19.3)		
	Comorbidities	Hypertension	21 (38.2)	18 (31.6)		
		Diabetes	21 (38.2)	19(33.3)		
	Treatments	Hydroxychloroquine	55 (100)	57 (100)		
		Steroid	55 (100)	57 (100)		
		Enoxaparin	53 (96.4)	55 (96.5)		
		Antibiotics	55 (100)	57 (100)		
		Remdesivir	12 (21.8)	11 (19.3)		
		Convalescent Plasma	8 (14.5)	7 (12.3)		
		Tocilizumab	4 (7.3)	3 (5.3)		
		Other Drugs	36 (65.5)	38 (66.7)		
	Days since onset of symptoms ± SD		6.1±3.6	7.9±8.6		
Results						
Outcome		follow-up period	Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event					Relative parameter, RR (95%CI)	Absolute difference
Negative RT-PCR on day 6 (primary outcome) – n/N (%)		6 days	13/55 (23.6)	18/57 (31.6)	0.8 (0.4-1.4)	-
Symptom free on day 6 – n/N (%)			46/55 (83.6)	51/57 (89.5)	0.9 (0.8-1.1)	-
Discharged by day 10 – n/N (%)		10 days	44/55 (80)	42/57 (73.7)	1.2 (0.7-1.9)	-
Admission to ICU – n/N (%)		ND	5/55 (9.1)	6/57 (10.5)	0.9 (0.3-2.7)	-
Invasive Ventilation – n/N (%)			1/55 (1.8)	5/57 (8.8)	0.2 (0.0-1.7)	-
Final outcome: discharge – n/N (%)			55/55 (100)	53/57 (93)	1.1 (1.0-1.2)	-
Final outcome: in-hospital mortality – n/N (%)			0/55 (0)	4/57 (7)	^0.1 (0.0; 2.1)	-
Author's conclusion: There was no difference in the primary outcome i.e. negative RT-PCR status on day 6 of admission with the use of ivermectin. However, a significantly higher proportion of patients were discharged alive from the hospital when they received ivermectin.						

ICU – Intensive Care Unit; RR- rate ratio; yr – years; ND – no data

*57 were randomised to the intervention arm, 58 to the placebo arm. One patient in either arm was administered ivermectin by the treating team and one patient in the intervention arm was lost to follow up from day 2. Excluding these three patients, 55 patients in the intervention arm and 57 patients in the placebo arm were included in the final analysis. ** Ministry of Health and Family Welfare (Government of India).Clinical Management

Ravikirti 2021

Protocol: COVID-19 (Version 3, 13/06/2020); Mild COVID-19: No evidence of breathlessness or Hypoxia (normal saturation); Moderate: Breathlessness and/or hypoxia (saturation 90-94% on room air), respiratory rate of 24 or more and no features of severe disease; Severe: Any of the following – Severe respiratory distress, oxygen saturation < 90% on room air, respiratory rate > 30, shock or evidence of a life threatening organ dysfunction; ^ Risk ratio, Agency's own calculations

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Chachar 2020 – leczenie

Chachar 2020						
Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients (International Journal of Sciences September, 2020)						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Randomized, open-label, single-centre study Randomization 1:1 Duration of the study: 01/05/2020 – 30/06/2020 Bangladesh	N=50 Adults with mild COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> All patients diagnosed with COVID-19 infection with positive reverse transcriptase RT-PCR test, who were willing to participate in this study; age of 18-75 years; mild symptoms of Coronavirus disease and RT- PCR positive for SARSCov-2; Ability to take oral medication and were willing to adhere to the drug intake regimen; <u>Exclusion criteria:</u> Known severe allergic reactions to Ivermectin; Pregnancy or breastfeeding; Severe symptoms likely attributed to Cytokine Release Storm; Malignant diseases; Chronic kidney disease; Cirrhosis liver with Child class B or C.		Ni1=25 Ivermectin (12 mg stat and then 12 mg after 12 hours and 12 mg after 24 hours) + symptomatic treatment	Nc=25 Symptomatic treatment	– Small sample size; – No blinding; – Single-centre study; – Significant differences in baseline characteristic of patients; – No information on the percentage of patients and kind of receiving a symptomatic treatment;	
	Mean age ± SD – yr		40.60 ±17	43.08 ± 14.8		
	Male sex – n		17	14		
	Cough – n*		24	18		
	Fever – n		25	24		
	Sore throat – n		20	14		
	Headache – n		20	13		
	Dyspnea – n		25	25		
	Nausea – n		6	10		
	Vomiting – n*		6	14		
	Diarrhea – n*		4	17		
	Myalgia – n		23	24		
	Loss of taste – n*		15	5		
	Anosmia – n*		15	5		
	Hypotension – n		2	6		
	Comorbidity – n	Diabetes	11	9		
		Hypertension	7	6		
		Obesity	2	4		
		Cardiovascular disease	2	2		
		Smoking	9	6		
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	follow-up period				Relative parameter (95%CI) / p value	Absolute parameter (95%CI)
Symptomatic on day 7 – n/N (%)	7 days		9/25 (36)	10/25 (40)	p=0.5	-
Author's conclusion: In Ivermectin's (case group) recovery was almost equal to control group who received only conventional symptomatic treatment, so this is the need of the day that we need to conduct more randomized controlled trials across our country involving major tertiary care health care facilities with larger sample size to assess its efficacy for validating the use of Ivermectin against SARS-CoV-2. Nearly 40 clinical trials are ongoing world over for measuring the outcome of COVID-19 treatment with Ivermectin.						

ND – no data; * – p<0.05

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Chaccour 2021 (SAINT) – leczenie

Chaccour 2021 (SAINT)				
The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-19: a pilot, double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial (Lancet, 19.01.2021)				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized, double-blind, single-centre study, phase 2	N=24 Adults with mild COVID-19. SARS-CoV-2 infected patients who are at low risk of progression to severe disease.	Ni1=12	Nc=12	<ul style="list-style-type: none"> – Small sample size; – Single-centre study; – The placebo tablets did not match ivermectin in appearance, therefore, in order for the clinical team to remain blinded, treatment was administered under direct supervision by a nurse not participating in patient's care.
Randomization 1:1	<u>Inclusion criteria:</u> 18-59 years; Consecutive outpatients attending the Emergency Room of the Clínica Universidad de Navarra (Pamplona, Spain) with symptoms compatible with COVID-19, no more than 72 hours of fever or cough and a positive PCR for SARS-CoV-2; Negative pregnancy test for women of child bearing age*; Consent to participate in the study; The patient should, in the investigator's opinion, be able to comply with all the requirements of the clinical trial (including home follow up during isolation)	Ivermectin (Stromectol®, single dose of 400 mcg/kg)	Placebo	
Duration of the study: 31/07/2020-11/09/2020	<u>Exclusion criteria:</u> Known history of Ivermectin allergy; Hypersensitivity to any component of Stromectol®; COVID-19 Pneumonia (diagnosed by the attending physician; identified in a chest X-ray); Fever or cough present for more than 48 hours; Positive IgG against SARS-CoV-2 by rapid test; The following co-morbidities (or any other disease that might interfere with the study in the eyes of the investigator): Immunosuppression, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Diabetes, Hypertension, Obesity, Acute or chronic renal failure, History of coronary disease, History of cerebrovascular disease, Current neoplasm; Recent travel history to countries that are endemic for Loa loa (Angola, Cameroon, Central African Republic, Chad, Democratic Republic of Congo, Ethiopia, Equatorial, Guinea, Gabon, Republic of Congo, Nigeria and Sudan); Current use of CYP 3A4 or P-gp inhibitor drugs such as quinidine, amiodarone, diltiazem, spironolactone, verapamil, clarithromycin, erythromycin, itraconazole, ketoconazole, cyclosporine, tacrolimus, indinavir, ritonavir or cobicistat. Use of critical CYP3A4 substrate drugs such as warfarin.			
Spain				
	Age – median (IQR)	26 (19-36)	26 (21-44)	
	Male sex – n (%)	7 (58)	5 (42)	
	Any symptoms – %	100	100	
	Cough – n (%)	4 (33)	2 (17)	
	Fever – n (%)	7 (58)	9 (75)	
	Headache – n (%)	7 (58)	10 (83)	
	Myalgia/general malaise – n (%)	8 (67)	6 (50)	
	Earliest start of any symptom – hours, median (IQR)	24 (24-48)	48 (36-48)	
	Earliest start of fever – hours, median (IQR)	24 (12-24)	24 (24-48)	
	Earliest start of cough – hours, median (IQR)	24 (16-36)	10 (8-12)	
	CRP – median (IQR)	0.3 (0.2-0.8)	0.3 (0.2-0.6)	
	Ferritin – median (IQR)	165.0 (95.5-241.3)	156.1 (103.1-223)	
	IL-6 – median (IQR)	6.5 (5.1-9.6)	4.5 (3.0-6.5)	
	D-Dimer – median (IQR)	295 (270-420)	280 (270-315)	
	Viral load – no. (IQR), copies/mL	gene E	2.7x10 ⁷ (8.3x10 ⁵ – 4.2x10 ⁸)	
		gene N	3.3x10 ⁸ (5.8x10 ⁷ – 6.7x10 ⁹)	

Chaccour 2021 (SAINT)						
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences	
Event	follow-up period				Relative parameter, RR (95%CI) / p	Absolute parameter
Positive SARS-CoV-2 PCR – n/N (%) (primary endpoint)	gene N	Day 7	12/12 (100)	12/12 (100)	-	-
	gene E		11/12 (91.7)	12/12 (100)	0.92 (0.77; 1.09)	-
Seroconversion (positive IgG) – n/N (%)		Day 21	12/12 (100)	12/12 (100)	-	-
Median of IgG titers (IQR)			4.7 (3.5-8.9)	7.5 (4.2-9.3)	p=0.24	-
Adverse events – n/N (%)		Day 28	5/12 (41.7)	5/12 (41.7)	-	-
Severe Adverse Events			0/12 (0)	0/12 (0)	-	-
Viral load – median (IQR), copies/mL	gene E	Day 1	1.7x10 ⁷ (5.9x10 ⁶ – 3.9x10 ⁸)	2.7x10 ⁷ (8.3x10 ⁵ – 4.2x10 ⁸)	p=0.64	-
		Day 4	1.6x10 ⁵ (2820-8.8 x10 ⁵)	4.9x10 ⁵ (1.0x10 ⁵ -9.9 x10 ⁶)	p=0.25	-
		Day 7	1018 (92-15445)	23550 (709-2.3 x10 ⁵)	p=0.17	-
		Day 14	7 (0-42)	30 (1-50)	p=0.42	-
		Day 21	1 (0-9)	0 (0-16)	p=0.49	-
	gene N	Day 1	3.7x10 ⁸ (1.8x10 ⁷ –9.3x10 ⁹)	3.3x10 ⁸ (5.8x10 ⁷ –6.7x10 ⁹)	p=1.0	-
		Day 4	2.7x10 ⁵ (1885-1.0 x10 ⁶)	2.2x10 ⁶ (73150-3.7 x10 ⁷)	p=0.18	-
		Day 7	2255 (938-34650)	36800 (4510-6.3x10 ⁵)	p=0.18	-
		Day 14	86 (0-1235)	75 (24-710)	p=0.36	-
		Day 21	0 (0-67)	107 (0-183)	p=0.09	-
Cycle threshold– median (IQR)	gene E	Day 1	20 (17-22)	21 (18-23)	p=0.69	-
		Day 4	27 (25-31)	26 (22-28)	p=0.20	-
		Day 7	33 (30-35)	30 (28-32)	p=0.17	-
		Day 14	36 (35-41)	35 (35-37)	p=0.22	-
		Day 21	38 (36-41)	41 (37-41)	p=0.28	-
	gene N	Day 1	20 (16-22)	21 (17-22)	p=0.64	-
		Day 4	27 (24-31)	25 (22-27)	p=0.13	-
		Day 7	32 (30-34)	29 (27-31)	p=0.11	-
		Day 14	36 (33-41)	35 (33-35)	p=0.30	-
		Day 21	41 (35-41)	35 (35-39)	p=0.26	-
clinicaltrials.gov³						
Fever progression – n/N (%)		Day 7	1/12 (8.3)	0/12 (0)	^3.00 (0.13; 67.06)	-
		Day 14	0/12 (0)	0/12 (0)	-	-
Cough progression – n/N (%)		Day 7	5/12 (41.7)	5/12 (41.7)	-	-
		Day 14	1/12 (8.3)	3/12 (25)	^0.33 (0.04; 2.77)	-
Drug-related Adverse Events – n/N (%)		Day 7	0/12 (0)	0/12 (0)	-	-
All-Cause Mortality – n/N (%)		Day 28	0/12 (0)	0/12 (0)	-	-

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04390022?term=ivermectin&cond=covid&draw=2> [access: 18/01/2021]

Chaccour 2021 (SAINT)

Author's conclusion: The positive signal found in this pilot warrants the conduction of larger trials using ivermectin for the early treatment of COVID-19. Such trials should include patients with risk factors for severe disease as well as patients with pneumonia. The potential for a mechanism of action different to direct antiviral effect also opens the door for pre-exposure prophylaxis in high risk groups.

^ Risk ratio, Agency's own calculations

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Podder 2020 – leczenie

Podder 2020				
Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a singlecentre, open-label, randomised controlled study (IMC Journal of Medicine Science, 03.09.2020)				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized, open-label controlled study Randomization: odd-even methodology applied to registration numbers, in a consecutive fashion of 1:1 ratio Enrollment: 01/05/2020–31/07/2020	N=62 Mild to moderate COVID-19 patients (according to WHO COVID-19 disease severity classification*). <u>Inclusion criteria:</u> RT-PCR positive, mild to moderate COVID-19 cases, >18 years of age <u>Exclusion criteria:</u> known pre-existing hypersensitivity to Ivermectin, pregnant and lactating mothers, and patients taking other antimicrobials or hydroxychloroquine	Ni=32 Ivermectin 200 mcg/kg on the day 1 of randomization + usual care	Nc=30 Usual care	– Small sample size, – No blinding; – Investigators were unable to determine the effect of ivermectin (if any) on the biochemical and haematological parameters of the COVID-19 cases.
	Symptomatic treatment (usual care) included:			
	Age (years), mean±SD	38.41±11.02	39.97±13.24	
	Male, no. (%)	23 (71.9)	21 (70.0)	
Bangladesh	Presenting symptoms, no. (%)	Fever	27 (84.4)	23 (76.7)
		Cough	21 (65.6)	21 (70.0)
		Shortness of breath	6 (18.8)	6 (20)
		Sore throat	3 (9.4)	11 (36.7)
		Anosmia	9 (28.1)	5 (16.7)
		Dysgeusia	1 (3.1)	2 (6.7)
		Diarrhoea	4 (12.5)	2 (6.7)
		Myalgia	14 (43.8)	8 (26.7)
		Fatigue	5 (15.6)	7 (23.3)
		Headache	2 (6.3)	5 (16.7)
		Rhinorrhoea	4 (12.5)	4 (13.3)
		Severity of illness, no. (%)	Mild	26 (81.3)
Moderate	6 (18.8)		6 (20)	
Duration of symptoms of patients in intervention and control arms at the time of enrolment (days), mean± SD	Fever	3.85±2.11	4.00±2.17	
	Cough	3.90±1.89	3.62±2.27	
	Shortness of breath	1.83±1.17	3.00±1.27	
	Fatigue	3.00±1.41	4.71±2.36	
	Myalgia	3.25±.96	4.50±3.54	

Podder 2020						
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical variability of differences	
Event	follow-up period (days)				Relative parameter (95% CI) / p	Absolute parameter
Time required for the resolution of symptoms (days), mean ±SD	Complete recovery*	NA (from the date of enrolment)	5.31±2.48	6.33±4.23	p>0.05	-
	Fever		3.33±2.18	3.18±2.61	p>0.05	-
	Shortness of breath		4.83±1.72	6.33±3.67	p>0.05	-
	Fatigue		6.00±4.85	5.67±3.62	p>0.05	-
Time required for the resolution of symptoms (days), mean ±SD	Complete recovery*	NA (from the date of onset of illness)	10.09±3.24	11.50±5.32	p>0.05	-
	Fever		6.48±3.39	6.43±2.45	p>0.05	-
	Cough		9.23±3.22	10.45±3.70	p>0.05	-
	Shortness of breath		6.67±1.86	8.86±4.74	p>0.05	-
	Fatigue		9.00±3.61	9.57±3.65	p>0.05	-
Result of repeat RT-PCR test, no./N (%)	Positive	10	2/20 (10)	1/20(5)	p>0.05 ^RR=2.00 (0.20; 20.33)	-
	Negative		18/20 (90)	19/20 (95)	p>0.05 ^RR=0.95 (0.79; 1.13)	-

Conclusions: Ivermectin had no beneficial effect on the disease course over usual care in mild to moderate COVID-19 cases.

* Symptomatic patients without evidence of viral pneumonia or hypoxia (SpO2 >93% on room air) were considered as a mild disease and patients with clinical signs of pneumonia (fever, cough, dyspnoea, fast breathing) but no signs of severe pneumonia, including SpO2 ≥ 90% on room air were considered as a moderate disease; * Resolution of all symptoms. Some parameters are excluded from the analysis due to inadequate data; ^Agency's own calculations

SD – standard deviation; NA – not applicable; RR – risk ratio

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Krolewiecki 2020 – leczenie

Krolewiecki 2020					
Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial (ResearchGate, 11.2020)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>A pilot, randomized, multicenter, controlled, open-label, outcome-assessor blinded clinical trial</p> <p>Randomization: 2:1</p> <p>Study period: 18/05/2020 –29/09/2020</p> <p>Argentina</p>	<p>N=45</p> <p>Adult hospitalized patients with mild to moderate COVID-19.</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> COVID-19 patients aged 18 to 69 years-old with RT-PCR confirmed infection, hospitalized with disease stages 3 to 5 from the WHO 8-Category ordinal scale of clinical status and no requiring intensive care unit admission; COVID-19 symptoms onset ≤ 5 days at recruitment, absence of use of drugs with potential activity against SARS-CoV-2 (hydroxychloroquine, chloroquine, lopinavir and azithromycin) and available in Argentina during the trial; and those drugs were not permitted during the first week of the trial.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> the use of immunomodulators within 30 days of recruitment, pregnancy, breast feeding, poorly controlled comorbidities and known allergies to IVM</p>	<p>Ni=30</p> <p>n=20 (efficacy population)</p> <p>n=30 (safety population)</p> <p>Ivermectin at 0.6 mg/kg/day for 5 days</p> <p>+ SoC</p>	<p>Nc=15</p> <p>n=12 (efficacy population)</p> <p>n=15 (safety population)</p> <p>SoC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Small sample size, - Only outcome-assessor was blinded; - The finding of 2 distinct populations regarding mean IVM systemic concentrations was identified despite the body weight-based dosing and the indication of administering the drug tablets with meals, - No information on what the standard therapy included. 	
	Age (years), mean±SD	42.3 ± 12.8	38.1 ± 11.7		
	Male, no. (%)	15 (50)	10 (67)		
	Weight (kilogram), mean±SD	75.3 ± 15.0	79.7 ± 14.4		
	Overweight, no. (%)	6 (20)	8 (53)		
	Obesity I, no. (%)	11 (47)	2 (13)		
	Obesity II, no. (%)	1 (3)	1 (7)		
	Obesity III, no. (%)	1 (3)	1 (7)		
	Oxygen saturation <94%, no. (%)	1 (3)	0		
	Log viral load*** (log10 copies/reaction)	4.18 ± 1.60	5.39 ± 1.56		
	Time from symptoms onset (day)	3.5 ± 1.0	3.6 ± 1.4		
	Body temperature ≥37.5°C, no. (%)	4 (13)	1 (7)		
	WHO-ordinal scale, no. (%)	3	29 (97)		13 (87)
		4	1 (3)		2 (13)
	Ground glass opacities in thoracic imaging, no. (%)	14 (47)	6 (40)		
	Comorbidities, no. (%)	Hypertension	3 (10)		3 (20)
		Diabetes	6 (20)		1 (7)
		Chronic lung disease/Asthma	4 (13)		1 (7)

Krolewiecki 2020						
Results						
Outcome		Intervention		Control	Statistical variability of differences	
event	follow-up period (days)	Group 1\$ n=11	Group 2 \$\$ n=9		Relative parameter (95% CI) / p	Absolute parameter (95% CI)
Viral load reduction in respiratory secretions^^, median (IQR)	5	ND		42% (31-73)	p>0.05#	-
		40% (21-46)	72% (59-77)		Group 2 vs. Control: p=0.004	-
The viral load decay rate, median (IQR), d ⁻¹	5	0.14 (0.10-0.16)	0.64 (0.31-0.67)	0.13 (0.09-0.19)	Group 2 vs. Control: p=0.041	-
Disease progression, no.	7	2		1	p>0.05#	-
Patients with AEs ^{&} , no. (%)	ND	13 (43)		5 (33)	^RR=1,04 (0,48; 2,28)	-
Patients with possible/probable related AEs, no. (%)		9 (30)		NA	-	-
Patients with SAEs, no.		1*		0	-	-
Patients with possible/probable related SAEs, no. (%)		1		0	-	-
Number of AEs		17		5	-	-
Number of possible/probable related AEs		11		NA	-	-
Number of AEs Grade 3/4		3**		0	-	-
When mean plasma IVM concentration levels were analyzed in relation to reduction in viral load, a significant positive correlation was identified, with those patients achieving higher mean plasma concentrations of IVM reaching higher reductions in viral load in nasopharyngeal secretions (r: 0.44; p<0.04). This correlation was stronger when the reduction in viral load was related to the IVM exposure corrected by viral load at baseline (r: 0.60; p<0.004). The mean IVM plasma concentration levels also showed a positive correlation with the viral decay rate (r:0.47, p=0.02).						
Conclusions: A concentration dependent antiviral activity of oral high dose IVM was identified in this pilot trial at a dosing regimen that was well tolerated. Large trials with clinical endpoints are necessary to determine the clinical utility of IVM in COVID-19.						

SD – standard deviation; NA – not applicable; SoC - standard of care; IVM – ivermectin; AEs – adverse events; SAEs – serious adverse events; ND – no data; RR – risk ratio

* hyponatremia; ** include the SAE (hyponatremia); ***Efficacy analysis (N=32: Ni=20, Nc=12); \$ Subgroup with <160ng/mL IVM median plasma concentration; \$\$ Subgroup with >160ng/ml IVM median plasma concentration; ^ Agency's own calculations; ^^ by quantitative RT-PCR on upper respiratory tract secretions; & The most frequent adverse event and the only experienced by more than 1 case in the IVM group was rash in 3 (10%) cases (all mild, self-limited and lasting approximately 24 h); in the control group, single events of abdominal pain, dizziness, anxiety, anguish, and hyperglycemia (all mild) were reported; # p values <0.05 were considered statistically significant

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Mahmud 2020 – leczenie

Mahmud 2020					
Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection (NCT04523831; clinicaltrials.gov, 09.10.2020) ⁴					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 Randomization 1:1 Duration of the study: 01/06/2020 – 30/08/2020 Bangladesh	N=400 (363 included in the analysis) Adults with mild to moderate COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> 18 Years and older; COVID-19 infection, confirmed by polymerase chain reaction (PCR) test within 3 days from enrolment; Only mild and moderate COVID-19 infected cases; Able to provide informed consent <u>Exclusion criteria:</u> Unable to take oral medication; Pregnant or breast feeding lady; Patients with severe COVID symptoms or admission in ICU/HDU; Alanine Aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) more than 5 upper limit of normal (ULN); On non-invasive positive pressure ventilation or mechanical ventilation at time of study entry; Known hypersensitivity to Doxycycline or ivermectin or its components.	Ni1=200 (183 included in the analysis) Ivermectin (6 mg 2 tab stat, cap) + doxycycline (100 mg 1 cap BD 5 days) Standard of care: Paracetamol, Vitamin D, Oxygen if indicated, Low molecular weight heparin, dexamethasone if indicated	Nc=200 (180 included in the analysis) Placebo	<ul style="list-style-type: none"> – No detailed information about baseline characteristic of patients in study arms; – No detailed information on the percentage of patients receiving a specific standard therapy; – Not all of patients completed the study; – No full text publication; results available only on clinicaltrials.gov. 	
	Mean age ± SD – yr	40.72 ± 14.28	38.47 ± 11.89		
	Female sex – n/N (%)	77/200 (38.5)	88/200 (44.0)		
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Early Clinical Improvement* – n/N (%)	7 days	111/183 (60.7)	80/180 (44.4)	[^] HR=0.53 (0.30; 0.96) ^{^^} RR=1.41 (1.15; 1.72)	[^] NNT=7 (4; 17)
Late Clinical Recovery** – n/N (%)	12 days	42/183 (23.0)	67/180 (37.2)	[^] HR=0.51 (0.32; 0.80) ^{^^} RR=0.64 (0.46; 0.88)	[^] NNT=8 (5; 21)
Clinical Deterioration – n/N (%)	1 month	16/183 (8.7)	32/180 (17.8)	[^] HR=0.45 (0.23; 0.85) ^{^^} RR=0.51 (0.29; 0.89)	[^] NNT=12 (7; 48)
Persistently Positive for RT-PCR of Covid-19 – n/N (%)	14 days	14/183 (7.7)	36/180 (20.0)	[^] HR=0.58 (0.44; 0.81) ^{^^} RR=0.40 (0.22; 0.71)	[^] NNT=9 (6; 19)
All-Cause Mortality – n/N (%)	1 month	0/183 (0)	3/180 (1.67)	^{^^} RR=0.14 (0.01; 2.70)	-
Serious Adverse Events – n/N (%)		2/183 (1.09)	0/180 (0)	-	-
Author's conclusion: –					

* Number of patients have clinical improvement as described by WHO and Bangladesh local guideline with 7 days: Body temperature remains normal for at least 3 days (ear temperature is lower than 37.5 °C); Respiratory symptoms are significantly improved; Lung imaging shows obvious improvement in lesions; There is no co-morbidities or complications which require hospitalization; SpO2, >93% without assisted oxygen inhalation.

** Number of the patients required more than 12 days for clinical improvement as defined above. [^] Hazard ratio (Cox Proportional Hazard); ^{^^} Risk ratio; Agency's own calculations; ^{^^^} Number Needed-to-treat; Agency's own calculations

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04523831> [access: 15/01/2021]

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania Okumus 2021 – leczenie

Okumus 2021				
The Effectiveness and Safety of Ivermectin as add-on Therapy in Severe COVID-19 Management (NCT04646109, clinicaltrials.gov, 28.07.2021) ⁵				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
Randomized, open-label, multicentre, phase 3 Randomization 1:1 Duration of the study: 11/05/2020 – 02/09/2020 Turkey	N=66 Patients with severe COVID-19 pneumonia. <u>Inclusion criteria:</u> Patients who were hospitalised with a pre-diagnosis of "severe COVID-19 pneumonia" and thereafter diagnosis of COVID-19 was also confirmed microbiologically with PCR positivity in respiratory tract samples were included into the study. Patients with at least one of the criteria below were accepted as patients with severe COVID-19 pneumonia: 1) Presence of tachypnea ≥ 30 /minute, SpO2 level $< 90\%$ in room air, PaO2/FiO2 < 300 in oxygen receiving patient, 2) Presence of specific radiological finding for COVID-19 in lung tomography (bilateral lobular, peripherally located, diffuse patchy ground glass opacities, 3) Mechanical ventilation requirement, 4) Acute organ dysfunction findings; patients with SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score > 2 ; <u>Exclusion criteria:</u> < 18 years of old; chronic liver or kidney disease; pregnancy; known ivermectin allergy	Ni=36 Ivermectin (0.2 mg/kg/day for 5 days) + Soc (hydroxychloroquine, favipiravir, azithromycin)	Nc=30 SoC (hydroxychloroquine, favipiravir, azithromycin)	– Small sample; – No blinding; – No full text publication; results available only on clinicaltrials.gov.
	Mean age \pm SD – yr	58.17 (11.52)	66.23 (13.31)	
	Female sex – n (%)	9 (30)	11 (36.7)	
	Symptoms – n (%)			
	Fever – n (%)	15 (50)	13 (43.3)	
	Cough – n (%)	16 (53.3)	14 (46.7)	
	Sore throat – n (%)	3 (10)	1 (3.3)	
	Dyspnea – n (%)	23 (76.7)	19 (63.3)	
	Headache – n (%)	5 (16.7)	2 (6.7)	
	Weakness – n (%)	13 (43.3)	11 (36.7)	
	Myalgia – n (%)	9 (30)	7 (23.3)	
	Comorbidities – n (%)			
	Diabetes Mellitus	9 (30)	10 (33.3)	
	Hypertension	15 (50)	12 (40)	
	Coronary artery disease	5 (16.7)	8 (26.7)	
	Cardiac failure	0	1 (3.3)	
	Chronic obstructive pulmonary disease	6 (20)	3 (10)	
	Malignancy	0	1 (3.3)	
	Immunodeficiency	0	1 (3.3)	

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04646109> [access: 28/01/2021]

Okumus 2021					
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Clinical Response – n/N (%)	Day 5	14/30 (46.7)	11/30 (36.7)	p=0.43 ^RR=1.27 (0.69; 2.33)	-
Clinical Response – n/N (%)	Day 10	22/30 (73.3)	16/30 (53.3)	p=0.10 ^RR=1.38 (0.92; 2.05)	-
Mortality – n/N (%)	Mean: 3 months	6/30 (20)	9/30 (30)	p=0.37 ^RR=0.66 (0.27; 1.64)	-
Treatment-Related Adverse Events– n/N (%)	Day 5	0/30	3/30	-	-

Author's conclusion: –

ND – no data; ^ – Agency's own calculations

Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania Hashim 2020 – leczenie

Hashim 2020					
Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq (medRxiv, 27.10.2020)					
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations
Randomized controlled trial Recruitment: 01/06/2020–30/09/2020 Iraq	N=140 <u>Inclusion criteria:</u> COVID-19 patients diagnosed by clinical, radiological and laboratory PCR testing, at different stages of the disease (mild-moderate, severe, and critical according to WHO guidelines), who were symptomatic for no more than three days for mild-moderate cases, no more than two days after being severe cases, and no more than one day after being critical cases, outpatients or inpatients <u>Exclusion criteria:</u> ND		Ni=70 Ivermectin + Doxycycline + SoC IVM 200ug/kg PO per day for 2 days, in some patients third dose 200ug/kg PO per day was given 7 days after the first dose. Doxycycline 100mg capsule PO every 12h per day, for 5-10 days, based on the clinical improvement of patients	Nc=70 SoC	<ul style="list-style-type: none"> – Randomization method: patients recruited at dates with odd number were allocated to intervention group or control group; no critical patient recruited in this study was allocated to the control group, – Small size of subpopulations at different stages of the disease that makes impossible to achieve statistical power, – No clear information on blinding, – Pre-print
<u>SoC included:</u>		<ul style="list-style-type: none"> • Acetaminophen 500mg on need • Vitamin C 1000mg twice/ day • Zinc 75-125 mg/day • Vitamin D3 5000IU/day • Azithromycin 250mg/day for 5 days • Oxygen therapy/ C-Pap if needed • Dexamethazone 6 mg/day or methylprednisolone 40mg twice per day, if needed • Mechanical ventilation, if needed 			
Age (years), mean±SD		50.1±9.3	47.2±7.8		
Male, %		53	51		
Stage of the disease, no.		Mild-moderate	48	48	
		Severe	11	22	
		Critical	11	0	
Median post-infection day for starting therapy, days		Mild-moderate	3	3	
		Severe	7	7	

Hashim 2020						
		Critical	8,5	NA		
	Mean weight (kg), mean±SD		79.6±13.2	71.5±11.9		
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical variability of differences	
event	follow-up period (days)				Relative parameter (95% CI) / p	Absolute parameter
Time to recovery, mean±SD (days)	Total	NA	10.61±5.3	17.9±6.8	p<0.0001	-
	Mild-moderate	NA	6.34±2.4	13.66±6.4	p<0.0001	-
	Severe		20.27±7.8	24.25 ±9.5	p=0.29	-
	Critical		19.77±9.2	NA	-	-
Progression of the disease, n/N (%)	Total	Patients were monitored till recovery or death	3/70 (4.28)	7/70 (10)	OR=0.4 (ND; ND), p=0.2 ^RR=0.43 (0.12; 1.60)	-
	Mild-moderate		0/48 (0)	0/48 (0)	-	-
	Severe		1/11 (9)	7/22 (31.81)	OR=0.21 (ND;ND), p=0.17 ^RR=0.29 (0.04; 2.04)	-
	Critical		2/11 (18.2)	NA	-	-
Mortality rate, n/N (%)	Total	Patients were monitored till recovery or death	2/70 (2.85)	6/70 (7.14)	OR=0.31(ND;ND), p=0.16 ^RR=0.33 (0.07; 1.60)	-
	Mild-moderate		0/48 (0)	0/48 (0)	-	-
	Severe		0/11 (0)	6/22 (27.27)	OR=0.11 (ND;ND), p=0.14 ^RR=1.15 (0.01; 2.40)	-
	Critical		2/11 (18.2)	NA	-	-

Authors' conclusions: Ivermectin with doxycycline reduced the time to recovery and the percentage of patients who progress to more advanced stage of disease; in addition, Ivermectin with doxycycline reduced mortality rate in severe patients from 22.27% to 0%; however, 18.2% of critically ill patients died with Ivermectin and doxycycline therapy. Taken together, the earlier administered Ivermectin with doxycycline, the higher rate of successful therapy.

SD – standard deviation; NA – not applicable; IVM – ivermectin; MD – mean difference; SoC – standard of care; ND – no data; PO – per oss; RR – risk ratio; ^Agency's own calculations

Tabela 17. Opis metodyki i wyników badania Chowdhury 2020 – leczenie

Chowdhury 2020						
A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients (Research Square, 14.07.2020)						
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations		
Randomized, open-label	N=116 Adults with mild to moderate COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> All patients who tested positive for SARS-CoV-2 infection by RT PCR at Chakoria Upazilla Health Complex, Cox's Bazar; Bangladesh from May 2nd to June 5th, 2020 were initially included in this study; <u>Exclusion criteria:</u> Patients with unstable comorbid conditions like bronchial asthma, COPD, ischemic heart disease, uncontrolled diabetes mellitus, advanced renal and hepatic disease, carcinoma, hospitalized, and Immuno-compromised patients	Ni=60	Nc=56	– Small sample; – No blinding; – No detailed information on the percentage of patients receiving a symptomatic treatment; – Outcomes may be biased by additional factors like severity of the disease, lack of cooperation of some participants, and unknown comorbidity; – Pre-print		
Randomization 1:1		Ivermectin (200µgm/kg single dose) + Doxycycline (100 mg BID for 10 days)	Hydroxychloroquine (400 mg 1st day, then 200 mg BID for 9 days) + Azithromycin (500 mg daily for 5 days)			
Duration of the study: 02/05/2020 – 05/06/2020		All subjects were also provided with symptomatic treatment for fever, headache, cough, myalgia, etc.				
Bangladesh		Mean age ± SD – yr	35.72 ± 15.1			31.91 ± 12.72
		Female sex – n (%)	17 (28.33)			9 (16.07)
		Symptomatic – n (%)	49 (81.67)			42 (75)
	Asymptomatic – n (%)	11 (18.33)	14 (25)			
Results						
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences		
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)	
Recovery to negative PCR rate – n/N (%)	ND	60/60 (100)	54/56 (96.36)	p=0.23	-	
Mean recovery duration to negative PCR – days		All patients	8.93 (8-13)	9.33 (5-15)	ND	-
		Symptomatic	9.06	9.74	p=0.071	-
		Asymptomatic	8.36	7.92	p=0.44	-
Mean duration of symptomatic recovery – days		5.93 (5-10)	6.99 (4-12)	p=0.071	-	
New symptoms that may be attributed to drug adverse effect or progression of COVID-19 – n/N (%)		41/60 (63.3)	30/56 (53.57)	^RR=1.28 (0.95; 1.72)	-	
Adverse effects – n/N (%)	ND/ND (31.67)	ND-ND (46.42)	-	-		
Author's conclusion: The Ivermectin-Doxycycline combination showed a trend toward superiority to the Hydroxychloroquine-Azithromycin combination therapy in the case of patients with mild to moderate COVID19 disease, though the difference in time to becoming symptom-free and the difference in time to negative PCR was not statistically significant. Further study is required on a larger scale with an increase in the duration of Ivermectin treatment.						

ND – no data; ^ – Agency's own calculations

Tabela 18. Opis metodyki i wyników badania Elgazzar 2020 – leczenie i profilaktyka

Elgazzar 2020										
Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic (ResearchSquare, 28.12.202)										
Methodology	Population	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Limitations		
		TREATMENT				PROPHYLAXIS				
Randomized, multicenter, controlled clinical trial Study period: 08/06/2020–15/09/2020 Egypt	N=600 Group 1-4: n=400 symptomatic confirmed COVID-19 Group 5-6: n=200 health care and household contacts Group 1-4: <u>Inclusion criteria:</u> diagnosed COVID-19 infection with at least one positive RT-PCR result from nasopharyngeal/oropharyngeal swab, mild, moderate or severe cases* <u>Exclusion criteria:</u> pregnancy, lactation, and critical cases defined as: occurrence of respiratory failure requiring mechanical ventilation; Presence of shock; other organ failure that requires monitoring and treatment in the ICU	Ni1=100	Ni2=100	Ni3=100	Ni4=100	Ni5=100	Ni6=100	– Pre-print, – No information on blinding		
		IVM + SoC	HCQ + SoC	IVM + SoC	HCQ + SoC	IVM + PPE	PPE only			
		IVM 400 microgram/kg body weight maximum 4 tablets (6mg / tablet) once daily dose, for 4 days	HCQ 400 mg every 12 hours for one day followed by 200 mg every 12 hours for 5 days	4 days course of IVM 400 microgram/kg body weight maximum 4 tablets (6mg / tablet) once daily dose	HCQ 400 mg every 12 hours for one day followed by 200 mg every 12 hours for 9 days	IVM400 microgram s/kg single oral dose before breakfast to be repeated after one week				
		<u>SoC including:</u>								
		<ul style="list-style-type: none"> • Azithromycin 500mg OD for 6 days, • Paracetamol 500mg PRN, • Vitamin C 1gm OD, • Zinc 50 mg OD, • Lactoferrin 100mg sachets BID & Acetylcystein 200mg t.d.s • prophylactic or therapeutic anticoagulation if D-dimer > 1000 				-	-			
		Stage of disease	mild/moderate		severe		NA			
		Age (years), mean±SD	56.7±18.4	53.8±21.3	58.2±20.9	59.6±18.2	57.6±18.4		56.8±18.2	
		Male, %	72	67	68	74	75		72	
		Comorbidities, %	Diabetes	15	14	18	21		15	19
			Hypertension	11	12	14	18		15	14
IHD	2		6	5	12	1	3			
Bronchial asthma	5		6	14	12	5	4			
Fatigue, dyspnea,%	54	52	86	88	NA					
Respiratory failure, %	0	0	38	40	NA					

Elgazzar 2020												
Results												
Outcome		Group 1 IVM + SoC Mild-moderate	Group 2 HCQ + SoC Mild-moderate	Group 3 IVM + SoC Severe	Group 4 HCQ + SoC Severe	Group 5 IVM + PPE	Group 6 PPE	Statistical variability of differences				
event	follow-up period (days)							Relative parameter (95% CI) / p		Absolute parameter		
TREATMENT RESULTS												
IVM + SoC vs HCQ + SoC								G1 vs G2	G3 vs G4	G1 vs G2	G3 vs G4	
Laboratory investigations**, mean ±SD	Hgb (gm/dL)	7	14.2 ± 1.8	14.8 ± 2.7	13.8 ± 1.2	12.6 ± 1.9	NA	NA	0.07	<0.001	-	-
	TLC (X 103/ mL)		6.4±2.1	7.1±2.3	8.9±2.4	14.2±3.8			<0.05	<0.001	-	-
	Lymphocyte (%)		32.4 ± 6.8	28.2 ± 3.9	34 ± 6.7	24.6 ± 5.8			<0.001	<0.001	-	-
	CRP (mg/l)		4.8 ± 2.1	8.3 ± 3.6	28.6 ± 9.4	58.6 ± 24.4			<0.001	<0.001	-	-
	Serum ferritin (ng/ml)		94.8 ± 4	98.4 ± 54.8	104 ± 19.6	294 ± 78.6			0.62	<0.001	-	-
	D dimer (mg/l)		0.54 ± 0.06	0.68 ± 0.21	0.72 ± 0.12	1.86 ± 0.6			<0.001	<0.001	-	-
	RT-PCR conversion (days)		5 ± 1	10 ± 4	6 ± 1	12 ± 4			<0.001	<0.001	-	-
Prognosis###, no.	Improved	4	99	74	94	50	NA	NA	^RR=1.34 (1.19; 1.50)	^RR=1.88 (1.54; 2.30)	^NNT=4 (3; 6.2)	^NNT=3 (1.8; 3)
	Progressed		1	22	4	30			^RR=0.05 (0.01; 0.33)	^RR=0.13 (0.05; 0.36)	^NNT=5 (3.4; 7.9)	^NNT=4 (2.8; 6.2)
	Died		0	4	2	20			^RR=0.11 (0.01; 2.04)	^RR=0.10 (0.02; 0.42)	-	^NNT=6 (3.8; 10.3)
Hospital stay days	Range	4	4-6	6-31	4-7	9-25	NA	NA	<0.001#		-	
	Mean±SD		5 ± 1	15 ± 8	6 ± 1	18 ± 8						
PROPHYLAXIS RESULTS												
IVM + PPE vs PPE								G5 vs G6				
Confirmed infected subjects by RT-PCR, no. (%)	ND	NA				2 (2)	10 (10)	<0.05 ^RR=0.20 (0.04; 0.89)		^NNT=13 (6.9; 66.2)		
Authors' conclusions: Addition of Ivermectin to standard care is very effective drug for treatment of COVID-19 patients with significant reduction in mortality compared to Hydroxychloroquine plus standard treatment only. Early use of Ivermectin is very useful for controlling COVID 19 infections; prophylaxis and improving cytokines storm.												

SD – standard deviation; NA – not applicable; IVM – ivermectin; ND – no data; PPE – personal protective equipment; IHD - ischemic heart disease; HCQ – hydroxychloroquine; RR – risk ratio

* **Mild cases:** Patients have mild symptoms such as anosmia, loss of taste, fever or respiratory tract symptoms, gastrointestinal symptoms, etc. and free chest imaging; **Moderate Cases:** Patients have symptoms such as fever, respiratory tract symptoms, gastrointestinal symptoms, etc. and pneumonia manifestations can be seen in chest imaging; **Severe COVID-19 confirmed cases,** fulfilling any of the following criteria:

1. Respiratory rate more than 30/min; 2. Blood oxygen saturation of less than 93%; 3. PaO2/FiO2 ratio of less than 200; 4. Lung infiltrates >50% of the lung fields or rapid progression within 24-48 hours; 5. Patients need respiratory support e.g. high flow oxygen noninvasive or invasive mechanical ventilation.

** Laboratory investigations improvement and/or 2 consecutive negative PCR tests taken at least 48 hours apart

^Agency's own calculations; # Chi-square test; ## There was a highly statistically significant improvement associated with significant reduction in mortality, recovery time, and hospital stay days in groups received Ivermectin (I & III) compared to those received Hydroxychloroquine (II & IV) (p-value <0.001, Chi-square test).

Tabela 19. Opis metodyki i wyników badania Niae 2020 – leczenie

Niae 2020										
Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial (Research Square, 24.11.2020)										
Methodology	Population	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Control 1	Control 2	Limitations		
Randomized, multicenter double-blind, placebo-controlled, phase 2 Randomization 1:1:1:1:1 Duration of the study: 45 days Iran	N=180 Hospitalized adults with mild to severe COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> age >18 years; signed the informed consent; clinical symptoms of suggestive of COVID-19 pneumonia: cough (with or without sputum), fever, pleuritic chest pain or dyspnea; mild to severe COVID-19 disease confirmed by chest computed tomography (CT) scan findings compatible with COVID-19 or positive real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). <u>Exclusion criteria:</u> presence of severe immunosuppression (e.g., use of immunosuppressants and HIV positive), pregnant women, chronic kidney disease, malignancy, and indications that the patients were unable and/or unlikely to comprehend and/or follow the protocol.	Ni1=30 (FAS n=30) Ivermectin, single dose (200 mcg/kg)	Ni2=30 (FAS n=27) Ivermectin, three doses (200 mcg/kg)	Ni3=30 (FAS n=30) Ivermectin, single dose (400 mcg/kg)	Ni4=30 (FAS n=29) Ivermectin, three doses (400, 200, 200 mcg/kg)	Nc1=30 (FAS n=25) Common regimen (Hydroxychloroquine 200mg/kg twice per day)	Nc2=30 (FAS n=24) Placebo + common regimen (Hydroxychloroquine 200mg/kg twice per day)	– No detailed results for all comparisons; – Small samples; – Pre-print		
	Age [IQR] – yr	61 [42-68]	53 [42-65]	54 [47-60]	54 [46-65]	55 [45-70]	58 [45-68]			
	Female sex – n (%)	18 (60)	11 (36.7)	14 (46.7)	17 (56.7)	14 (46.7)	16 (53.3)			
	Severity on CT – %	negative	0	2 (6.7)	0	0	0	0		
		mild	26.7	6.7	13.3	6.7	13.3	16.7		
mode		70.0	66.7	70.0	76.7	76.7	76.7			
severe		3.3	20.0	16.7	16.7	10.0	6.7			
Results										
Outcome		Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Control 1	Control 2	Statistical significance of differences		
event	follow-up period							Relative parameter, RR (95%CI) / p*	Absolute parameter, (95%CI)	
Duration on hospital stay – days [IQR]	45 days	6 [5-7]	8 [6-9]	5 [4-7]	7 [6-10]	7 [7-9]	8 [6-11]	p=0.006	-	
Duration of low O ₂ saturation – days [IQR]		2 [1 - 2]	3 [2 - 5]	2 [1 - 4]	5 [3 - 6]	3 [2-5]	4 [2 - 6]	p=0.025	-	
Tachypnea Off – days [IQR]		2 [1 - 3]	3 [2 - 4]	3 [3 - 5]	3 [3 - 5]	2 [2 - 3]	3 [2 - 4]	p=0.584	-	
Fever Off – days [IQR]		0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	[1 - 1]	1 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	p=0.102	-	
Death		0	3 (10)	0	1 (3.3)	5 (16.7)	6 (20)	p=0.001	-	
Risk of mortality		3.3%			18.3%		0.18 (0.06; 0.55)	^NNT=7 (4; 22)		
Author's conclusion: Ivermectin as an adjunct reduced the rate of mortality, low O₂ duration, and duration of hospitalization in adult COVID 19 patients. The improvement of other clinical parameters showed that the ivermectin, with a wide margin of safety, had a high therapeutic effect on COVID-19.										

* Ivermectin arms vs control arms; ^Agency's own calculations

Tabela 20. Opis metodyki i wyników badania Babalola 2021 – leczenie

Babalola 2021								
Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos (medRxiv, 06.01.2021)								
Methodology	Population		Intervention 1	Intervention 2	Control	Limitations		
<p>A proof of concept (PoC), double blind, randomized controlled trial, of a parallel group, dose-response design</p> <p>Study duration: May and November 2020</p> <p>Nigeria</p>	N=63 (n=62 completed the study)		Ni2=21	Ni2=21	Nc=20	<ul style="list-style-type: none"> Slight differences in the baseline Cycle threshold (Ct) values, being lower in the A arm than the other two arms with regards to the ORF and N genes, but similar for the EN gene, Pre-print 		
	<p><u>Inclusion criteria:</u> COVID 19 PCR proven positive patients, who gave informed, written consent to participate in the study, and were either asymptomatic or had mild/moderate symptoms</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> COVID 19 negative patients, patients who had COVID pneumonia or requiring ventilator therapy, renal failure, thromboembolic complications, or unconscious by reduced Glasgow Coma Scale</p>		Ivermectin 6mg (given every 84 hours) twice a week	Ivermectin 12mg (given every 84 hours) for 2 weeks	Lopinavir / ritonavir daily for 2 weeks			
	Age (years), mean		48.3	39.7	44.8			
	Male, no.		15	14	14			
	Symptoms	Fever		30%	42.8%		20%	
		Headache		50%	57%		25%	
		Cough		30%	19%		45%	
		Dyspnea		20%	23%		10%	
	Comorbidities, no.	Hypertension		2	2		5	
		Diabetes		1	1		0	
	SpO2, %		97.5	96.8	95.8			
	Medication, no.	Dexamethasone		1	1		2	
		Zinc		16	17		18	
Supplemental oxygen use		0	3	2				
Enoxaparine		2	1	1				
Results								
Outcome		event	follow-up period (days)	Intervention 1 (IVM1)	Intervention 2 (IVM2)	Control (C)	Statistical variability of differences	
							Relative parameter (95% CI) / p	Absolute parameter (95% CI)
Time to SARS-CoV-2 negativity, mean days (SD)		NA		6.0 (2.96)	4.65 (3.2)	9.15 (7.42)	IVM1 vs IVM2: p=0.0179	-
				5.33			p=0.0066	-
Time sequence of days to negativity		NA		ND	ND	ND	IVM1 vs C: HR=1.68 (0.87; 3.25)	-
				ND	ND	ND	IVM2 vs C: HR=2.38 (1.22; 4.65)	-
				ND	ND	ND	IVM vs C: HR=1.96 (1.09; 3.51)	-
Platelet count (000/ml), change (Day 7-Baseline)		7		20.05		-64.00	-	MD=84.06 (5.56; 162.55)
<p>Authors' conclusions: 12 mg IV regime may have superior efficacy. IV should be considered for use in clinical management of SARS-Cov-2, and may find applications in community prophylaxis in high-risk areas.</p>								

SD – standard deviation; NA – not applicable; IVM – ivermectin; MD – mean difference; ND – no data

Tabela 21. Opis metodyki i wyników badania Shouman 2020 – profilaktyka

Shouman 2020						
Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient With COVID-19 (ClinicalTrials, NCT04422561, 27.08.2021) ⁶						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Open-label randomised study, phase 2/3 Intervention Model: Sequential Assignment Actual Study Start Date: May 31, 2020 Egypt	N=340 (Actual Enrollment; submitted: August 23, 2020) N=304 (number analyzed) <u>Inclusion criteria:</u> age more than 16 years, Asymptomatic household close contacts <u>Exclusion criteria:</u> people previously treated for COVID-19, asymptomatic contacts with who have HRCT chest done and suggestive for COVID-19 infection		Ni=228 (started) N=203 (completed) Prophylactic ivermectin (tablets), two doses 72 hours apart 40-60 kg – 15mg/day, 60-80kg – 18mg/day >80kg – 24mg/day	Nc=112 (started) N=101 (completed) No intervention; Contacts who will be only observed without prophylaxis	<ul style="list-style-type: none"> - No publication provided, - No blinding; - No detailed baseline characteristics, - Outcome measure data not reported for secondary outcome: Development of COVID within 14 days after enrollment. 	
	Age, years, mean (SD)		39.75 (14.93)	37.69 (16.95)		
	Male, no. (%)		106 (52.2)	50 (49.5)		
Results						
Outcome		follow-up period (days)	Intervention	Control	Statistical variability of differences	
event					Relative parameter (95% CI) / p	Absolute parameter (95% CI)
Development of Symptoms*, no. (%)	14	15/203 (7.4)	59/101 (58.4)	^RR=0.13 (0.08; 0.21)	^NNT=2 (1.6; 2.5)	
All-Cause Mortality, n/N (%)	14	0/203 (0)	0/101 (0)	NA	-	
Serious Adverse Events, n/N (%)		0/203 (0)	0/101 (0)	NA	-	
Total adverse events, n/N (%)		11/203 (5.42)	0/101 (0)	^RR=11.50 (0.68; 193.21)	-	
Nausea, n/N (%)		2/203 (0.99)	0/101 (0)	-	-	
Diarrhea, n/N (%)		3/203 (1.48)	0/101 (0)	-	-	
Burning sensation, n/N (%)		1/203 (0.49)	0/101 (0)	-	-	
Heart burn, n/N (%)		1/203 (0.49)	0/101 (0)	-	-	
Abdominal pain, n/N (%)		1/203 (0.49)	0/101 (0)	-	-	
Fatigue, n/N (%)		2/203 (0.99)	0/101 (0)	-	-	
Tingling/numbness, n/N (%)		1/203 (0.49)	0/101 (0)	-	-	
Sleepiness, n/N (%)		1/203 (0.49)	0/101 (0)	-	-	
Authors' conclusions: –						

*Symptoms: fever, cough, sore throat, myalgia, diarrhea, shortness of breath; ^ Agency's own calculations
SD – standard deviation; NA – not applicable; RR – risk ratio

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04422561> [access: 19/01/2021]

Rysunek 4. Metaanaliza Hill 2021: forest plot dla śmiertelności

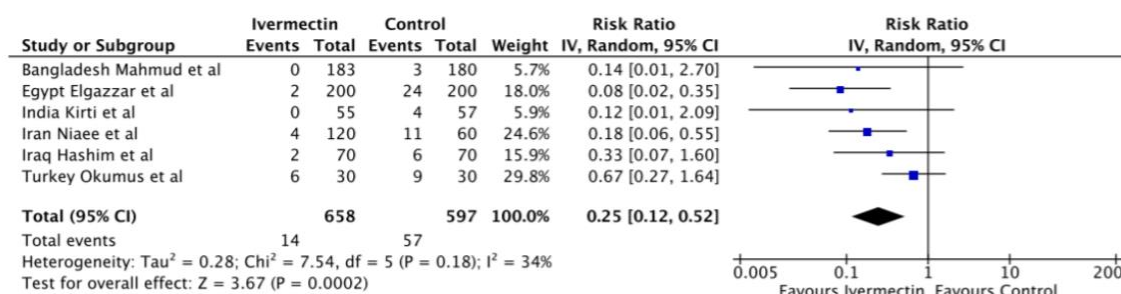


Tabela 22. Zestawienie badań włączonych do przeglądu AOTMIT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	AOTMIT	Hill 2021
Ahmed 2020	+	+
Ravikirti 2021	+	+
Chachar 2020	+	+
Chaccour 2021 (SAINT)	+	+
Podder 2020	+	+
Krolewiecki 2020	+	+
Okumus 2021	+	+
Mahmud 2020	+	+
Hashim 2020	+	+
Chowdhury 2020	+	+
Elgazzar 2020	+	+
Niae 2020	+	+
Babalola 2020	+	+
Shouman 2020	+	-
Mohan 2020 ⁷	- *	+
Rezai 2020 ⁸	- *	+
Spoorthi 2020 ⁹	- *	+
Raad 2020 ¹⁰	- *	+
Asghar 2020 ¹¹	- *	+

„+” badanie włączone do przeglądu; „-” badanie niewłączone do przeglądu; *brak dostępnych wyników

Tabela 23. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej
Pubmed (data wyszukiwania 28.01.2021)
(((ivermectin AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR

⁷ Mohan et al. Randomised controlled trial of ivermectin in hospitalized patients with COVID-19.2020. Available at: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44196>

⁸ Rezai et al. Effect of Ivermectin on COVID-19: A multicenter double-blind randomized clinical trial.2020. Available at: <https://en.irct.ir/trial/49174>

⁹ Spoorthi et al. Utility of Ivermectin and Doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. IAIM,2020;7(10):177-182.

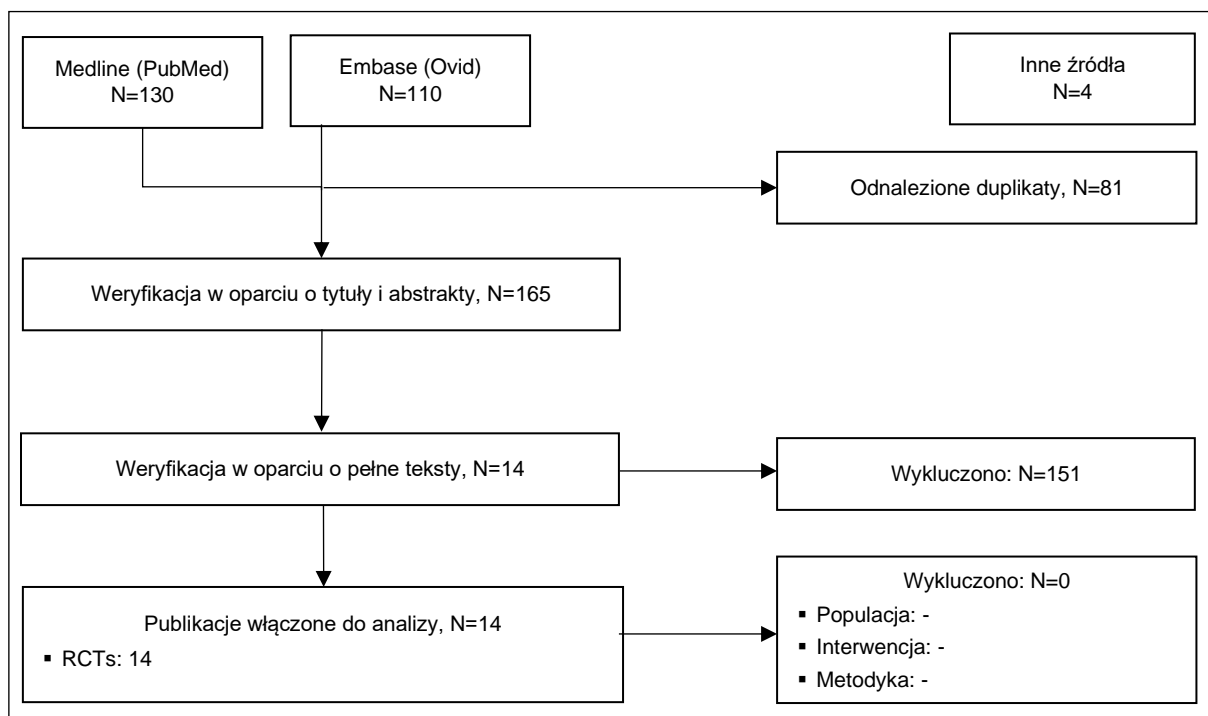
¹⁰ Raad et al.2020. In vivo use of ivermectin (IVR) for treatment for corona virus infected patients (COVID-19): a randomized controlled trial. 2020 Available at: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=54707>

¹¹ Asghar et al. Efficacy of Ivermectin in COVID-19. 2020. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392713?cond=covid-19&intr=ivermectin&draw=2&rank=20>

SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "new coronavirus infected pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2 OR SARSCoV2))

Embase (data wyszukiwania: 28.01.2021)

ivermectin.ti,ab. and ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID-19 or "COVID 19" or COVID19 or SARS-CoV-2 or "SARS CoV 2" or "SARS-CoV 2" or "SARSCoV 2" or "SARS CoV-2" or "SARS CoV2" or SARS-CoV2 or SARSCoV-2 or SARS2 or "SARS 2" or SARS-2 or 2019-nCoV or "2019 nCoV" or "nCoV 2019" or "nCoV-2019" or 2019nCoV or "2019 novel coronavirus" or "coronavirus disease 2019" or "coronavirus disease-19" or "novel coronavirus pneumonia" or "novel coronavirus disease" or "novel coronavirus infected pneumonia" or "Wuhan coronavirus" or "Wuhan seafood market pneumonia virus" or "2019-novel coronavirus" or "2019 new coronavirus" or "2019-new coronavirus" or "coronavirus disease-2019" or SARSCoV2).ti.



Rysunek 5. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 28.01.2021)

Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Ahmed 2020** Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, Phru CS, Rahman M, Zaman K, Somani J, Yasmin R, Hasnat MA, Kabir A, Aziz AB, Khan WA. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec 2;103:214-216. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Epub ahead of print. PMID: 33278625; PMCID: PMC7709596.
- Babalola 2021** OE Babalola, CO Bode, AA Ajayi, FM Alakaloko, IE Akase, E Otrofanowei, OB Salu, WL Adeyemo, AO Ademuyiwa, S Omilabu. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. *medRxiv* 2021.01.05.21249131; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249131>
- Ravikirti 2021** Ravikirti, Ranjini Roy, Chandrima Pattadar, Rishav Raj, Neeraj Agarwal, Bijit Biswas, Pramod Kumar Majhi, Deependra Kumar Rai, Shyama, Anjani Kumar, Asim Sarfaraz. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv* 2021.01.05.21249310; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>
- Chachar 2020** Aijaz Zeeshan Khan Chachar, Khurshid Ahmad Khan, Mohsin Asif, Khushbakht Tanveer, Arous Khaqan, Rabia Basri, 2020. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients, *International Journal of Sciences, Office ijSciences*, vol. 9(09), pages 31-35, September.
- Chaccour 2021** C. Chaccour et al., The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial, *EClinicalMedicine* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>
- Podder 2020** Podder CS, Chowdhury N, Mohim IS and Haque W. (2020). Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC Journal of Medical Science.* 14. Available from: https://www.researchgate.net/publication/344240147_Outcome_of_ivermectin_treated_mild_to_moderate_COVID-19_cases_a_single-centre_open-label_randomised_controlled_study.
- Krolewiecki 2020** Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, et al. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3714649> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3714649>
- Mahmud 2020** Mahmud R. Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection. *ClinicalTrials.gov*; 2020 Oct registration number: NCT04523831 [access: 15/01/2021]
- Hashim 2020** Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulami AS, et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv [Internet]* 2020.10.26.20219345. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>
- Chowdhury 2020** Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. *Research Square*; 2020.
- Elgazzar 2020** Elgazzar A, Eltaweel A, Youssef SA, Hany B, Hafez M and Moussa H. Efficacy and Safety of ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Res. Square [Internet]* 28 Dec. 2020. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v3>
- Niaee 2020** Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-centre clinical trial. *Res. Square [Internet]* 24Nov.2020. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1>
- Okumus 2021** Okumus. The Effectiveness and Safety of Ivermectin as add-on Therapy in Severe COVID-19 Management <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04646109> [access: 28/01/2021]
- Shouman 2020** Shouman W. Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient with COVID-19. *Clinical Trials.gov [Internet]* 2020 Jun registration number NCT04422561.

Badania wtórne

- Hill 2020** Hill A, Ahmed S, et al. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARSCoV-2 infection. *Res. Square [Internet]*. Available from: https://assets.researchsquare.com/files/rs-148845/v1_stamped.pdf