

Gruppo britannico di sviluppo della raccomandazione sull'ivermectina - Risposta alla dichiarazione dell'EMA sull'ivermectina per COVID-19

Il 22 marzo, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha rilasciato una dichiarazione che, dopo aver esaminato le evidenze, non raccomanda l'uso dell'ivermectina per la prevenzione e il trattamento di COVID-19, al di fuori di studi clinici "ben progettati". L'EMA rivendica prove da studi di laboratorio, sperimentazioni cliniche, studi osservazionali e meta-analisi, ma non fornisce fonti specifiche o citazioni. Compensiamo queste omissioni qui di seguito.

Il gruppo di ricercatori britannici esperti nello sviluppo della raccomandazione per l'ivermectin (BIRD-British Ivermectin Recommendation Development) è stato istituito nel gennaio 2021 dalla dott.ssa Tess Lawrie della Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd (E-BMC), una società di ricerca medica indipendente con sede a Bath, nel Regno Unito. Una revisione sistematica e una meta-analisi dell'ivermectina per COVID-19 è stata recentemente condotta dalla dottoressa Lawrie, la direttrice, con un team di esperti revisori sistematici. Un rapporto preliminare è stato reso pubblico il 3 gennaio [1]. Un documento completo che include le ventun prove sperimentali controllate e randomizzate (RCT—*Randomised controlled trial*, ndt) è stato sottoposto a una rivista peer-reviewed, e nel frattempo è disponibile su due servers come pre-print [2, 3]. Inoltre, il 20 febbraio 2021, un gruppo esperto di 65 medici, ricercatori e rappresentanti dei pazienti di 16 paesi ha partecipato alla riunione del gruppo BIRD, convocato dalla dott.ssa Lawrie e dal suo team, per valutare le prove sull'ivermectina per COVID-19.

Seguendo lo standard "DECIDE" Framework Evidence-to- Decision [4] per le raccomandazioni cliniche, BIRD ha concluso che c'erano prove sufficienti per raccomandare la rapida implementazione dell'ivermectina per COVID-19 [5, 6]. Questa raccomandazione è implicitamente globale e non è limitata al Regno Unito o all'UE. In effetti, il basso costo e l'uso diffuso mettono l'ivermectina in una posizione unica per affrontare il COVID-19 in tutto il mondo, compresi i paesi a reddito molto basso.

BIRD fornisce una risposta dettagliata alla dichiarazione dell'EMA, con riferimento agli studi pubblicati. Pronuncia dell'EMA contro l'uso dell'ivermectina per il trattamento del Covid_19:

1. Revisione delle prove

L'EMA ha esaminato le ultime prove sull'uso dell'ivermectina per la prevenzione e il trattamento di COVID-19 e ha concluso che i dati disponibili non depongono a favore del suo utilizzo per COVID-19 al di fuori di studi sperimentali clinici. ... I risultati degli studi clinici erano di origine diversa, con alcuni studi che non mostravano alcun beneficio e altri che riportavano un potenziale beneficio. La maggior parte degli studi esaminati dall'EMA includevano piccoli campioni e presentavano ulteriori limitazioni, inclusi diversi regimi di dosaggio e l'uso di farmaci concomitanti. L'EMA ha quindi concluso che i risultati degli studi attualmente disponibili non sono sufficienti per approvare l'uso dell'ivermectina nel COVID-19 al di fuori degli studi clinici.

La potenziale utilità terapeutica dell'ivermectina è cresciuta negli ultimi dieci anni con la scoperta di proprietà antivirali e persino antineoplastiche ad ampio spettro [7, 8]. Dall'aprile 2020, la base dati di studi osservazionali e randomizzati a favore dell'ivermectina per la cura del COVID-19 è cresciuta. Una revisione [9, 10] della Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) ha riassunto i risultati di 27 studi randomizzati controllati (RCT) e 16 studi osservazionali sull'ivermectina sia per la prevenzione che per il trattamento del COVID-19. Questi concludono che l'ivermectina “*dimostra chiaramente un'efficacia terapeutica*”. Inoltre, l'ivermectina è finora l'unico farmaco ad aver dimostrato efficacia in tutte le fasi del complesso decorso clinico della malattia COVID-19, dalla profilassi alla terapia intensiva.

Successivamente, la dottoressa Lawrie e un team di esperti hanno condotto una revisione sistematica e una meta-analisi [2, 3]. Ventuno RCT (prove controllate e randomizzate, ndr) che hanno coinvolto 2741 partecipanti hanno soddisfatto i requisiti per essere inclusi nella revisione, secondo criteri rigorosi, e la successiva meta-analisi di 13 studi ha rilevato che l'ivermectina ha ridotto il rischio di morte (rispetto alla sua mancata assunzione) con un rapporto di rischio medio 0,32 [intervallo di confidenza al 95% (CI) Da 0,14 a 0,72; n = 1892; I² = 57%] con "certezza da bassa a moderata". Prove di scarsa certezza hanno rilevato che la profilassi con

ivermectina riduce il rischio di infezione da COVID-19 in media dell'86% [95% CI dal 79% al 91%]. Gli eventi avversi erano rari e solitamente attribuibili ad altri farmaci aggiuntivi. In termini pratici, ciò significa che l'ivermectina riduce il rischio di morte da covid-19 a circa un terzo del rischio di morte senza l'uso di questo farmaco. A lungo termine, su nove pazienti che altrimenti morirebbero di covid-19, sei possono ora essere salvati usando l'ivermectina. Allo stesso modo, il rischio di contrarre il covid-19 è ridotto a un settimo del rischio affrontato da altre persone sane con esposizione simile, quando si utilizza l'ivermectina come profilassi. Per ogni sette persone che contraggono il covid-19 da una persona infetta, solo una è probabile che contragga la malattia, quando usa l'ivermectina.

A nostra conoscenza, oltre alla revisione narrativa di Kory *et al.* [9, 10] e la meta_analisi rigorosa di Bryant *et al* [2,3], finora sono state condotte altre tre revisioni sistematiche: Hill *et al* [11] (commissionato dall'OMS); Castañeda- Sabogal *et al* [12]; e Nardelli *et al* [13]. Quello di Nardelli è breve, ma coerente con il nostro. Quindi, delle *cinque* revisioni fino ad oggi, solo Castañeda-Sabogal è negativa, e nella valutazione metodologica rispetto ai criteri AMSTAR 2 [15] ottiene un punteggio molto scarso, così come quella di Hill [11, 2, 3]. Hill *et al.* tuttavia, riportano una riduzione del 75% della mortalità, pur ritenendo incoerentemente che *"i risultati non siano sufficienti per la revisione da parte delle autorità di regolamentazione."* Questa conclusione non è coerente con i risultati ottenuti dagli autori.

È significativo che la revisione di Bryant *et al* [2, 3] (su cui si basa la raccomandazione di BIRD) è la revisione sistematica e la meta-analisi più aggiornata. È anche il primo, e ad oggi l'unico, ad utilizzare la rigorosa metodologia di revisione sistematica Cochrane [16]. Queste procedure di revisione interpretano i risultati alla luce del rischio di *bias* nei singoli studi e quindi derivano una "certezza dell'evidenza" per ciascuno degli esiti clinici per i quali esistono dati. "Bassa certezza" in questo contesto ha un significato tecnico: è "probabile" che ulteriori ricerche cambino la stima quantitativa dell'effetto ed è "molto probabile" modifichino la nostra fiducia in essa. Certezza "moderata" significa che ulteriori ricerche "possono" modificare la stima ed è "probabile" che cambino la nostra fiducia in essa. Le certezze da basso a moderate riportate non significano che l'effetto terapeutico è debole: al contrario, l'effetto osservato è forte e coerente per la maggior parte degli "esiti" clinici per i quali è disponibile l'evidenza.

La base dati dei risultati non si esaurisce con gli studi analizzati da Bryant et al [2, 3] che si sono deliberatamente limitati ai rapporti preparati su studi randomizzati controllati (RCT). Questi sono considerati la più alta qualità di evidenza dai regolatori (cioè dalle agenzie per la sicurezza del farmaco, ndt), ma sono disponibili altri studi osservazionali di alta qualità (OCT), che includono molti più pazienti e che confermano i risultati degli RCT. I confronti tra l'affidabilità degli RCT rispetto agli OCT (tali confronti sono essi stessi rivisti con rigorosi metodi Cochrane [17]) mostrano che gli OCT di alta qualità sono affidabili quanto gli RCT nei loro risultati. Non sarebbe logico non considerarli in aggiunta agli RCT.

Infine, i casi studio del "mondo reale" in tutto il paese, di cui quello del Perù [18] è descritto in modo più esaustivo, mostrano riduzioni sorprendenti di morti e infezioni correlate al COVID_19 non appena l'ivermectina viene distribuita su larga scala. Venticinque paesi stanno ora usando l'ivermectina contro il COVID-19, 15 dei quali in tutto il paese con l'approvazione ufficiale [19]. Diversi stati indiani hanno adottato l'ivermectina come politica ufficiale, servendo una popolazione totale di circa 400 milioni. All'interno della stessa UE, l'ivermectina è già stata adottata in tre paesi (Bulgaria, Repubblica Ceca, Slovacchia).

In sintesi: la posizione dell'EMA non è coerente con i risultati di 4 su 5 revisioni, e la quinta è metodologicamente debole. Non è coerente con la politica già adottata in 25 paesi, compresi tre Stati membri della stessa UE.

2. Dosaggio e sicurezza

Sebbene l'ivermectina sia generalmente ben tollerata alle dosi autorizzate per altre indicazioni, gli effetti collaterali potrebbero aumentare con le dosi molto più elevate che sarebbero necessarie per ottenere concentrazioni di ivermectina nei polmoni che siano efficaci contro il virus. La tossicità quando l'ivermectina viene utilizzata a dosi superiori a quelle approvate non può quindi essere esclusa.

Sono implicite due affermazioni distinte: (i) che l'efficacia contro il covid-19 richieda concentrazioni più elevate rispetto alle indicazioni antiparassitarie; (ii) che la sicurezza in tali concentrazioni più elevate non è stata stabilita. Nessuna delle due ipotesi è avvalorata dai risultati derivanti da studi clinici.

1. Che adeguate concentrazioni polmonari o sieriche (derivate dai valori iniziali di EC_{50} *in vitro* riportati da Caly *et al* [20]) possano non essere ottenibili *in vivo* è una controversia ben nota in letteratura (ad esempio [21]). Tuttavia, è già stato smentito dagli studi clinici che mostrano un effetto terapeutico consistente a dosaggi non superiori o fino al doppio della dose standard di 200 µg / kg raccomandata per la strongiloidiasi [22]. Le somministrazioni giornaliere [5] non superano le 5 dosi e nella maggior parte dei protocolli se ne consigliano solo 2 o 3. Molti protocolli standardizzano su una dose fissa di 12 mg, corrispondente a 200 µg / kg solo per un peso corporeo di 60 kg, leggero per molti adulti.
2. La sicurezza dell'ivermectina è meglio stabilita di quasi qualsiasi altro medicinale in farmacopea, essendo stato distribuito in tutto il mondo nelle campagne della "Mass Drug Administration" (MDA) per il controllo e l'eliminazione dei parassiti tropicali [23]. Il numero cumulativo di dosi supera ora i 3,8 miliardi [24], circa la metà della popolazione mondiale. Inoltre studi dettagliati sulla sicurezza [25] mostrano che l'ivermectina è ben tollerata a dosi fino a 10 volte il massimo FDA indicato per la strongiloidiasi, fornendo un *range* terapeutico più che adeguato.

Sono disponibili molti altri studi sulla sicurezza. Un rapporto di revisione di esperti di oltre 500 studi ha valutato gli eventi avversi riportati associati all'uso di ivermectina e ha scoperto che gli eventi avversi erano rari e per lo più da lievi a moderati [26]. Molte delle reazioni avverse riguardano il trattamento delle infezioni parassitarie con infiammazione e irritazione causate dal decadimento di parassiti interni morti o morenti; questi sono ovviamente del tutto irrilevanti per il trattamento del COVID-19.

Un esempio estremo di somministrazione continua di ivermectina è il suo uso nel trattamento della leucemia infantile, dove sono per sei mesi dosi giornaliere di 1 mg / kg o 60 mg (5 volte la dose di strongiloidiasi, ripetute quotidianamente) sono state somministrate per 6 mesi. L'unico disturbo del paziente di 13 anni riguardava l'odore di ivermectina [27] (dispensata come soluzione orale in alcuni paesi, piuttosto che come compressa).

Uno studio clinico di fase 1 che convalida la sicurezza della somministrazione continua di ivermectina, autorizzato dalla Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA, l'Agenzia per la sicurezza del farmaco del Regno Unito), non ha rilevato effetti collaterali con dosi giornaliere di 75 mcg / kg per 28 giorni [28].

Le registrazioni [29] mostrano solo 16 decessi per ingestione di ivermectina dal 1992. Questo farmaco che è stato utilizzato per 30 anni, per una serie di indicazioni, in quantità colossali, con segnalazioni di reazioni avverse che sono a un tasso molto basso o da lieve a banale (es. mal di testa).

In sintesi: (i) Dosi elevate non sono chiaramente essenziali (sebbene gli studi di ottimizzazione della dose dovrebbero certamente essere accolti con favore. Le attuali dosi del protocollo COVID-19 rientrano ampiamente negli intervalli di sicurezza stabiliti in precedenza. (ii) Allo stesso modo, mentre un'ulteriore farmacovigilanza è sempre benvenuta, l'ivermectina è un farmaco eccezionalmente sicuro, con tassi trascurabili di eventi avversi gravi e solo effetti collaterali comuni banali, che devono ovviamente essere confrontati con i sintomi e i rischi della malattia stessa.

3. Raccomandazione di limitare l'ivermectina agli studi clinici

L'EMA ha pertanto concluso che l'uso dell'ivermectina per la prevenzione o il trattamento del COVID-19 non può attualmente essere raccomandato al di fuori degli studi clinici controllati.

Come discusso in precedenza, questa raccomandazione si basa su una valutazione dell'evidenza empirica che non è coerente con cinque delle sei revisioni positive di ivermectina già disponibili; è coerente invece solo con una singola revisione metodologicamente debole. Si tratta di una raccomandazione *in defiance* con le decisioni di 25 paesi, inclusi tre Stati membri della stessa UE.

Una restrizione agli studi clinici presuppone che l'effetto dell'ivermectina rimanga sconosciuto. Semplicemente non è così. Sono già stati condotti molti importanti studi clinici. Gli effetti riportati sono forti e in modo schiacciante nella direzione benefica. Sebbene la "certezza" dell'evidenza sia bassa, o "da bassa a moderata" (come riportato nella revisione [2, 3] su cui si basa la raccomandazione BIRD), ciò non significa che l'effetto sia debole. Significa che prove ulteriori e di migliore qualità possono cambiare la misura quantitativa del beneficio o la nostra fiducia in essa. La prova dell'esistenza di qualche beneficio positivo è già chiara

Quando un trattamento si è rivelato efficace, non è etico eseguire ulteriori studi clinici controllati per una malattia

potenzialmente letale, riservando ad un gruppo un trattamento placebo. Inoltre, violerebbero i protocolli di diritto internazionale come i *protocolli di Helsinki* per le sperimentazioni cliniche [30]. Ulteriori studi clinici dovrebbero essere limitati a (i) studi di ottimizzazione della dose, (ii) studi che confrontano l'effetto di vari farmaci aggiuntivi comunemente usati in vari stadi della malattia (antibiotici, altri antivirali, vitamine e minerali, antinfiammatori e anti-coagulanti) e (iii) prove di contatto che quantificano la riduzione del contagio quando questi farmaci vengono utilizzate come profilassi.

L'autorizzazione di emergenza è stata concessa per terapie (ad es. Remdesivir) con prove meno positive e profili di sicurezza più negativi di quelli che attualmente abbiamo per l'ivermectina. L'ivermectina stessa è già stata approvata dall'OMS per la scabbia e aggiunta all'elenco dei farmaci essenziali (incluso l'elenco dei farmaci per bambini) su una base di prove chiaramente più deboli rispetto alle revisioni sistematiche ora disponibili per COVID-19 [31].

In sintesi: è tempo che le autorità di regolamentazione della sicurezza del farmaco riconoscano che l'efficacia dell'ivermectina in COVID-19 è già stata dimostrata e che il suo profilo di sicurezza generale è estremamente noto. In una situazione di pandemia, le autorità per il controllo della sicurezza dovrebbero approvare questo medicinale molto sicuro per un uso di routine, a discrezione clinica di ogni medico autorizzato. Un ulteriore ritardo può portare solo a ulteriori inutili perdite di vite umane.

The Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd, Bath, Inghilterra, 26 marzo 2021

Riferimenti

[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 www.covid19criticalcare.com

<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 39 alia (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] Cante, 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