

British Ivermectin Recommendation Development Panel – Antwort zum EMA Statement über Ivermectin bei COVID-19

Am 22. März gab die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Erklärung ¹ ab, dass sie nach Prüfung der Evidenz von der Verwendung von Ivermectin zur Vorbeugung und Behandlung von COVID-19 außerhalb "gut konzipierter" klinischer Studien abrät. Die EMA behauptet Beweise aus Laborstudien, klinischen Studien, Beobachtungsstudien und Meta-Analysen zu haben, bietet aber keinerlei Quellen, oder spezifische Zitate. Wir füllen diese Lücken im Folgenden.

Das Britische Ivermectin Recommendation Development (BIRD) Panel wurde im Januar 2021 von Dr. Tess Lawrie von der Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd (E-BMC), einem unabhängigen medizinischen Forschungsunternehmen mit Sitz in Bath, UK, gegründet. Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse von Ivermectin für COVID-19 wurde kürzlich von Dr. Lawrie, der Direktorin, mit einem Team von Experten durchgeführt. Ein vorläufiger Bericht wurde am 3. Januar veröffentlicht [1]. Ein umfassendes Manuskript mit einer Meta-analyse basierend auf 21 RCTs wurde einer Fachzeitschrift vorgelegt und ist inzwischen auf zwei Pre-Print-Servern verfügbar [2, 3]. Darüber hinaus nahm am 20. Februar 2021 eine Gruppe von 65 Ärzten, Forschern und Patientenvertretern aus 16 Ländern an der von Dr. Lawrie und ihrem Team einberufenen BIRD-Panelsitzung teil, um die Beweise für Ivermectin für COVID-19 zu bewerten.

Nach dem Standard "DECIDE" Evidence-to-Decision Framework [4] für klinische Empfehlungen kam BIRD zu dem Schluss, dass es genügend Beweise gibt, um die schnelle Umsetzung von Ivermectin für COVID-19 [5, 6] zu empfehlen. Diese Empfehlung ist globaler Natur und nicht auf Großbritannien oder die EU beschränkt. Die niedrigen Kosten und weit verbreitete Verwendung machen Ivermectin einzigartig, um COVID-19 weltweit anzugehen, einschließlich Länder mit niedrigem Einkommen.

BIRD gibt eine detaillierte Antwort auf die EMA-Erklärung, mit Zitaten zu den Evidenzen.

EMA-Bewertung von Ivermectin zur Vorbeugung oder Behandlung von COVID-19 (EMA Text kursiv-fett):

1. Überprüfung der Beweise

Die EMA hat die neuesten Erkenntnisse über die Anwendung von Ivermectin zur Prävention und Behandlung von COVID-19 überprüft und ist zu dem Schluss gekommen, dass die

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>

verfügbaren Daten ihre Verwendung für COVID-19 außerhalb gut konzipierter klinischer Studien nicht unterstützen. ... Die Ergebnisse klinischer Studien waren vielfältig, wobei einige Studien keinen Nutzen zeigten und andere einen potenziellen Nutzen meldeten. Die meisten der von EMA überprüften Studien waren klein und hatte zusätzliche Einschränkungen, einschließlich verschiedener Dosierschemas und Verwendung von Begleitmedikamenten. Die EMA kam daher zu dem Schluss, dass die derzeit verfügbaren Beweise nicht ausreichen, um die Anwendung von Ivermectin in COVID-19 außerhalb klinischer Studien zu unterstützen.

Ivermectins potenzieller therapeutischer Nutzen hat sich in den letzten zehn Jahren ausgeweitet, da ein breites Spektrum an anti-viralen und sogar anti-neoplastischen Eigenschaften entdeckt wurden [7, 8]. Seit April 2020 hat sich die Evidenzbasis durch Beobachtungsstudien und randomisierte Studien mit Ivermectin für COVID-19 vergrößert. Eine Überprüfung [9, 10] der Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) fasste die Ergebnisse von 27 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und 16 Beobachtungsstudien mit Ivermectin sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung von COVID-19 zusammen. Sie schlussfolgern, dass Ivermectin "*zeigt ein starkes Signal für therapeutischen Wirksamkeit.*" Darüber hinaus ist Ivermectin das bisher einzige Therapeutikum, das die Wirksamkeit in allen Stadien des sehr komplexen klinischen Verlaufs der COVID-19-Krankheit nachgewiesen hat, von der Prophylaxe bis zur Versorgung von Patienten in kritischem Zustand.

Eine systematische Überprüfung und Meta-analyse [2, 3] wurde anschließend von Dr. Lawrie und einem Expertenteam durchgeführt. 21 RCTs mit 2741 Teilnehmern erfüllten die Überprüfung nach strengen Kriterien, und die anschließende Metaanalyse von 13 Studien ergab, dass Ivermectin das Sterberisiko reduzierte (im Vergleich zu keinem Ivermectin) mit einem durchschnittlichen Risikoverhältnis 0,32 [95% Konfidenzintervall (CI) 0,14 bis 0,72; n=1892; $I^2=57%$] mit "niedrig- bis mittelsicher. " Die niedrige Sicherheitsevidenz bedeutet für die Prophylaxe mit Ivermectin, dass das Risiko einer COVID-19-Infektion im Durchschnitt um 86% [95% CI 79% bis 91%] reduziert wird. Nebenwirkungen waren selten und in der Regel auf andere Zusatzmedikamente zurückzuführen.

In der Praxis bedeutet dies, dass Ivermectin das Sterberisiko von COVID-19 auf etwa *ein Drittel* des Sterberisikos reduziert, im Vergleich zu ohne diese Medikation. Langfristig können von *neun* Patienten, die sonst an COVID-19 sterben würden, sechs durch die Verwendung von Ivermectin gerettet werden. In ähnlicher Weise wird das Risiko an COVID-19 zu erkranken, auf ein *Siebtel* des Risikos reduziert, dem andere gesunde Menschen mit ähnlicher Exposition ausgesetzt sind, wenn Ivermectin als Prophylaxe verwendet wird. Dies bedeutet: auf sieben Personen, die an COVID-19 erkranken würden, ist nur *einer* wahrscheinlich, die Krankheit zu bekommen, wenn Ivermectin prophylaktisch eingesetzt wird.

Nach unserem Wissen wurden, zusätzlich zu der systematischen Überprüfung von Kory *et al.* [9, 10] und der strengen Metaanalyse von Bryant *et al.* [2,3], bisher² drei weitere systematische Überprüfungen durchgeführt, siehe hierzu Hill *et al.* [11] (im Auftrag der WHO); Castaeda-Sabogal *et al.* [12]; und Nardelli *et al.* [13]. Die Studie von Nardelli ist kurz, aber im Einklang mit unserem eigenen³. Daher ist von den *fünf* bisherigen Bewertungen nur Castaeda-Sabogal negativ, wobei deren methodische Bewertung nach den AMSTAR 2-Kriterien [15] sehr schlecht ausfällt, wie auch die Studie von Hill [11, 2, 3]. Hill *et al.* berichten jedoch von einer Senkung der Sterblichkeit um 75%, während sie inkonsequenter Weise zu der Annahme gelangen, dass die „*Ergebnisse für eine Überprüfung durch die Regulierungsbehörden nicht ausreichen.*“ Dies ist keine Schlussfolgerung, die aus den Beweisen gezogen werden kann.

Es ist bezeichnend, dass die Überprüfung durch Bryant *et al.* [2, 3] (auf der die Empfehlung von BIRD beruht) die aktuellste systematische Überprüfung und Meta-analyse ist. Es ist auch die erste und bis heute einzige, die die strenge systematische Überprüfungsmethode von Cochrane verwendet [16]. Dieses Überprüfungsverfahren interpretiert die Ergebnisse im Lichte des Risikos einer Verzerrung in einzelnen Studien und leitet daraus eine "Sicherheit der Evidenz" für jedes der klinischen Ergebnisse ab, für die Daten vorliegen. "Low certainty" hat in diesem Zusammenhang eine technische Bedeutung: dass weitere Forschungen "wahrscheinlich" die quantitative Schätzung des Effekts ändern und "sehr wahrscheinlich" unser Vertrauen in sie verändern werden. "Moderate" Sicherheit bedeutet, dass weitere Forschung "kann" die Schätzung ändern, und ist "wahrscheinlich" unser Vertrauen in sie zu ändern. Die berichteten niedrigen bis mäßige Gewissheiten bedeuten *nicht*, dass die therapeutische Wirkung schwach ist: Im Gegenteil, die beobachtete Wirkung ist stark und konsistent für die meisten klinischen "Ergebnisse" für die Beweise verfügbar sind.

Die Beweisbasis endet nicht mit den von Bryant *et al.* [2, 3] abgedeckten Studien, die sich bewusst auf Berichte aus Randomised Controlled Trials (RCTs) beschränkten. Diese gelten als die höchste Qualität der Evidenz bei den Regulierungsbehörden, aber andere qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien (OCTs) sind verfügbar, die viel mehr Patienten abdecken und die Ergebnisse der RCTs unterstützen. Vergleiche zwischen der Zuverlässigkeit von RCTs und OCTs (solche

² Eine vierte Überprüfung (Cobos-Campos *et al.* [14]) ist verfügbar unter <https://t.co/EDRx8vyqoe> aber seine DOI-Referenz 10.15761/CRT.1000333 ist überschrieben, im Gegensatz zu den Prinzipien des Digital Object Identifier-Systems.

³ Meldet ein Odds Ratio statt Risikoquote. Der Unterschied ist nur die Wahl einer anderen Metrik.

Vergleiche werden selbst durch strenge Cochrane-Methoden überprüft [17]) zeigen, dass hochwertige OCTs in ihren Befunden ebenso zuverlässig sind wie RCTs. Es ist unlogisch, sie nicht zusätzlich zu betrachten.

Schließlich zeigen Länderfallstudien, von denen die vollständigste für Peru beschrieben wird [18], auffallende Verringerungen der COVID-bedingten Todesfälle und Infektionen, sobald eine Verteilung von Ivermectin in großem Maßstab durchgeführt wird. 25 Länder verwenden jetzt Ivermectin gegen COVID-19, 15 davon landesweit mit offizieller Billigung [19]. Mehrere indische Staaten haben Ivermectin als offizielle Politik angenommen und dienen einer Gesamtbevölkerung von rund 400 Millionen Menschen. Innerhalb der EU selbst wird Ivermectin bereits in drei Ländern (Bulgarien, Tschechische Republik, Slowakei) angewandt.

Zusammengefasst: Die Position der EMA ist mit den Ergebnissen von 4 bzw. 5 Bewertungen unvereinbar, wobei die Fünfte methodisch schlecht ist. Sie steht im Widerspruch zu der Politik, die bereits in 25 Ländern, darunter drei Mitgliedstaaten der EU selbst, verfolgt wurde.

2. Dosierung und Sicherheit

Ivermectin ist in der Regel gut verträglich in Dosen, die für andere (nicht COVID) Indikationen zugelassen sind. Nebenwirkungen könnten mit den viel höheren Dosen, die benötigt werden, um Konzentrationen von Ivermectin in der Lunge, die gegen das Virus wirksam sind, zu erreichen. Toxische Effekte, wenn Ivermectin bei höheren als zugelassenen Dosen verwendet wird, können daher nicht ausgeschlossen werden.

Zwei unterschiedliche Behauptungen sind hier von der EMA impliziert: (i) Die Wirksamkeit gegen COVID-19 erfordert höhere Konzentrationen als bei den antiparasitären Indikationen; ii) Die Sicherheit in diesen höheren Konzentrationen ist nicht nachgewiesen. Keine der beiden Annahmen wird durch Beweise belegt.

- (i) Dass eine angemessene Lungen- oder Serumkonzentration (abgeleitet aus den von Caly et al. [20]) gemeldeten anfänglichen *in-vitro* EG-50-Werten *in-vivo* möglicherweise nicht erreichbar ist, ist eine bekannte Kontroverse in der Literatur (e. g. [21]). Es ist jedoch schon von den klinischen Studien mit einer konsistenten therapeutischen Wirkung belegt, dass Dosierungen die der Standarddosis von 200µg/kg für Strongyloidiasis bzw. bis zum maximal Doppelten, wirken [22]. Behandlungsschemata [5] enthalten maximal 5 Dosen, und in den meisten Protokollen sind nur 2-3 Dosen empfohlen. Viele Protokolle standardisieren auf eine feste Dosis von 12 mg, was 200µg/kg bei einem Körpergewicht von 60 kg entspricht, gültig für leichte Erwachsene.
- (ii) Die Sicherheit von Ivermectin ist besser etabliert als für fast jedes andere Medikament in der Pharmazie, nachdem es weltweit in "Mass Drug Administration" (MDA) Kampagnen zur Bekämpfung und Beseitigung von tropischen Parasiten verteilt wird [23]. Die Gesamtzahl der Dosen übersteigt jetzt 3,8 Milliarden [24], etwa die Hälfte der Weltbevölkerung. Darüber

hinaus zeigen detaillierte Sicherheitsstudien [25], dass Ivermectin in Dosen bis zum Zehnfachen des

FDA-Maximums, das für Strongyloidiasis angegeben ist, gut verträglich ist, und zwar in einem mehr als ausreichenden therapeutischen Bereich.

Es liegen mehrere weitere Sicherheitsstudien vor. Ein Gutachten von über 500 Studien untersuchte unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Ivermectin und stellte fest, dass unerwünschte Nebenwirkungen selten und meist leicht bis mäßig waren [26]. Viele der Nebenwirkungen beziehen sich auf die Behandlung parasitärer Infektionen mit Entzündungen und Reizungen, die durch den Zerfall toter oder sterbender innerer Parasiten verursacht werden; diese Nebenwirkung ist natürlich völlig irrelevant für die Behandlung von COVID-19.

Ein extremes Beispiel für die kontinuierliche Verabreichung von Ivermectin ist seine Verwendung bei der Behandlung von Leukämie im Kindesalter, bei der Tagesdosen von 1 mg/kg oder 60 mg (die fünffache Starkyloidiasis-Dosis, täglich wiederholt) sechs Monate lang fortgesetzt wurden. Die einzige Beschwerde des 13-jährigen Patienten betraf den Geruch von Ivermectin [27] (in einigen Ländern als orale Lösung und nicht als Tablette ausgegeben).

Eine klinische Phase-1-Studie zur Überprüfung der Sicherheit der kontinuierlichen Verabreichung von Ivermectin, zugelassen von der Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA, der britischen Regulierungsbehörde), fand keine Nebenwirkungen bei Tagesdosen von 75mg/kg für 28 Tage [28].

Klinische Aufzeichnungen [29] belegen nur 16 Todesfälle durch Ivermectin-Einnahme seit 1992. Dieses Medikament, das seit 30 Jahren für eine Reihe von Indikationen in kolossalen Mengen verwendet wird, zeigt nur Nebenwirkungen, die entweder mit einer sehr niedrigen Rate auftreten oder leicht bis trivial sind (z. B. Kopfschmerzen).

Zusammenfassend: (i) Hohe Dosen sind eindeutig nicht nötig (obwohl dosis-optimierende Studien sicherlich begrüßt werden sollten). Aktuell für COVID-19 eingesetzte Dosen liegen weit innerhalb der zuvor etablierten sicheren Bereiche. ii) Auch wenn eine weitere Pharmakovigilanz immer willkommen ist, ist Ivermectin ein außergewöhnlich sicheres Medikament mit vernachlässigbaren Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und nur trivialen häufigen Nebenwirkungen, die selbstverständlich mit den Symptomen und Risiken der Krankheit selbst verglichen werden müssen.

3. Empfehlung Ivermectin auf klinische Studien zu beschränken

Die EMA kam daher zu dem Schluss, dass die Anwendung von Ivermectin zur Vorbeugung oder Behandlung von COVID-19 derzeit nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien empfohlen werden kann.

Wie bereits erwähnt, beruht die Empfehlung der EMA auf einer Überprüfung der Beweise, die mit den sechs bereits verfügbaren positiven Bewertungen von Ivermectin unvereinbar sind und nur mit einer einzigen Überprüfung übereinstimmen, die allerdings methodisch schlecht ist. Weiterhin handelt sich um eine Empfehlung unter Missachtung von Beschlüssen in 25 Ländern, darunter drei Mitgliedstaaten der EU selbst.

Eine Beschränkung auf klinische Studien setzt voraus, dass die Wirkung von Ivermectin unbekannt ist. Das ist einfach nicht der Fall. Viele wichtige klinische Studien wurden bereits durchgeführt. Die berichteten Effekte sind stark, und überwiegend in die positive Richtung. Während die "Sicherheit" der Evidenz gering oder "niedrig bis mäßig" ist (wie in der Überprüfung [2, 3] berichtet, auf der die BIRD-Empfehlung basiert), bedeutet dies nicht, dass der Effekt schwach ist. Es bedeutet, dass weitere und bessere Qualitätsnachweise entweder das quantitative Maß des Nutzens oder unser Vertrauen in sie ändern können. Die Beweise dafür, dass ein gewisser positiver Nutzen besteht, sind bereits eindeutig.

Wenn eine Behandlung als wirksam befunden wurde, ist es unethisch, weitere kontrollierte klinische Studien für eine potenziell lebensbedrohliche Krankheit mit einem Placebo-Arm durchzuführen. Sie würden auch gegen völkerrechtliche Protokolle wie die Helsinki-Protokolle für klinische Prüfungen verstoßen [30]. Weitere klinische Studien sollten auf Folgende beschränkt werden: (i) dosisoptimierende Studien, (ii) Studien zur Vergleichung der Wirkung verschiedener Zusatzmedikamente, die häufig in verschiedenen Krankheitsstadien verwendet werden (Antibiotika, Virostatika, Vitamine, Mineralstoffe, Entzündungshemmer und Antikoagulanzen) und (iii) Kontaktstudien zur Quantifizierung der Ansteckungsraten, wenn Ivermectin zur Prophylaxe verwendet wird.

Für Therapeutika (z. B. Remdesivir) mit weniger positiven Nachweisen und wesentlich negativeren Sicherheitsprofilen als für Ivermectin wurde eine Notfallzulassung erteilt. Ivermectin selbst wurde von der WHO in der Krätze-Indikation zugelassen und in diese Indikation aufgenommen, und zwar auf einer Evidenzbasis, die deutlich schwächer ist als die systematischen Überprüfungen, die bereits zur Behandlung von COVID-19 verfügbar sind [31].

Zusammengefasst: Es ist an der Zeit, dass die Regulierungsbehörden erkennen, dass die Wirksamkeit von Ivermectin bei COVID-19 bereits nachgewiesen wurde und, dass sein allgemeines Sicherheitsprofil sehr gut bekannt ist. In einer Pandemie-Situation sollten die Aufsichtsbehörden dieses sehr sichere Medikament für den routinemäßigen Gebrauch genehmigen, nach dem

BIRD

British
Ivermectin
Recommendation
Development



medizinischen Ermessen eines approbierten Arztes. Weitere Verzögerungen können nur zu weiteren unnötigen Verlusten an Menschenleben führen.

References

- [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](https://doi.org/10.31219/osf.io/wx3zn). Also from FLCCC at <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>
- [10] Kory, P. *et al.* (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. To appear in *American Journal of Therapeutics*, May-June 2021.
- [11] Hill, A., *et al.* (2021). Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Research Square* preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1
- [12] Castañeda-Sabogal, A. *et al.* (2021). Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint, DOI: 10.1101/2021.01.26.21250420

- [13] Nardelli, P. *et al.* (2021). Crying wolf in time of Corona: the strange case of ivermectin and hydroxychloroquine. Is the fear of failure withholding potential life-saving treatment from clinical use?. *Signa Vitae*, DOI: 10.22514/sv.2021.043
- [14] Cobos-Campos, R. *et al.* (2021). Potential use of Ivermectin for the treatment and profilaxis. *Clinical Research and Trials*, 7, 1-5. DOI: 10.15761/CRT.1000333 (over-ridden).
- [15] Shea, B. J. *et al.* (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, **358**. doi: 10.1136/bmj.j4008
- [16] Higgins, J. P. T. *et al.* (2020). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Pub. Cochrane Training. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>
- [17] Anglemyer, A., Horvath, H. & Bero, L. (2014). Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub2>
- [18] Chamie-Quintero, J., Hibberd, J. & Scheim, D. (2021). Sharp Reductions in COVID-19 Case Fatalities and Excess Deaths in Peru in Close Time Conjunction, State-By-State, with Ivermectin Treatments. *SSRN preprint*, DOI: 10.2139/ssrn.3765018
- [19] Yagisawa, M., Foster, P.J., Hanaki, H. & Ōmura, S. (2021). Global trends in clinical studies of Ivermectin in Covid-19. *Japanese Journal of Antibiotics*, **74**(1) in press.
- [20] Caly, L., *et al.* (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, **178**, 104787. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- [21] Schmith, V. D., Zhou, J. (J. & Lohmer, L. R. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
- [22] NiCE (2021). British National Formulary (BNF) entry for ivermectin <https://bnf.nice.org.uk/drug/ivermectin.html>
- [23] Crump, A. & Ōmura, S. (2011). Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, **87**, 13-28. DOI: 10.2183/pjab.87.13
- [24] Nicolas, P., Maia, M. F., Bassat, Q., Kobylinski, K. C., Monteiro, W. & Rabinovich, N. R. (2020). Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 8, E92 - E100. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30453-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30453-X)
- [25] Guzzo, C., *et al.* (2002). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, **42**, 1122-1133.
- [26] Navarro, M. *et al.* (2020). Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, DOI: 10.1093/jac/dkz524

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

[28] Medincell trial

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

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

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