

ANEKS

(Modifikovano prema NIH Guidelines for COVID-19, November 2020)

Tabela 1. Karakteristike antivirusnih lekova čija se primena ispituje za lečenje COVID 19

Naziv leka	Režim doziranja <i>Ne postoje odobrene doze lekova za lečenje COVID 19 Navedene doze su za odobrene indikacije ili iz ranijih iskustava ili kliničkih ispitivanja</i>	Neželjeni efekti	Parametri za praćenje	Interakcije lekova	Preporuke, komentari i povezanost kliničkih ispitivanja
Hlorokin					<ul style="list-style-type: none"> • Preporučuje se upotreba Hlorokina sa ili bez Azitromicina kod hospitalizovanih bolesnika • Kod nehospitalizovanih bolesnika preporučuje se upotreba hlorokina sa ili bez azotromicina , izuzev u kliničkim ispitivanjima • Ne preporučuje se upotreba Hidroksihlorokina u visokim dozama (600mg dva puta dnevno 10 dana) • Dozno zavisna toksičnost • Spisak kliničkih ispitivanja je ovde dostupan:Hlorokin
Hidroksihlorokin					<ul style="list-style-type: none"> • Ne preporučuje se upotreba hidroksihlorokina sa ili bez Azotromicina kod hospitalizovanih bolesnika

Naziv leka	Režim doziranja <i>Ne postoje odobrene doze lekova za lečenje COVID 19 Navedene doze su za odobrene indikacije ili iz ranijih iskustava ili kliničkih ispitivanja</i>	Neželjeni efekti	Parametri za praćenje	Interakcije lekova	Preporuke, komentari i povezanost kliničkih ispitivanja
					<ul style="list-style-type: none"> • Kod nehospitalizovanih se preporučuje upotreba Hidroksihlorokina sa ili bez Azotromicina, izuzev u kliničkim ispitivanjima • Poluzivot eliminacije 40-55 dana. • Dozno zavisna toksičnost • Spisak kliničkih ispitivanja ovde je dostupan: Hidroksihlorokin
Lopinavir/ Ritonavir	<p>Odrasli LPV 400 mg/RTV 100 mg p.o 2 puta dnevno 14 dana</p> <p>Neonatusi više od 14 dana sa PMA ≥42 nedelja i deca mlađa od 18 godina LPV 300 mg/m² plus RTV 75 mg/m² (maksimalno LPV 400 mg/RTV 100 mg) p.o 2 puta dnevno ukupno 7 dana</p>	GIT tegobe(mučnina, povraćanje, diareja) Povišene vrednosti transaminaza Produžen QTc interval I Torsades de Pointes Produžen PR interval	Testiranje na HIV Povišene vrednosti transaminaza Praćenje EKG-a.	Visok potencijal interakcije lekova Lopinavir CYP3A4 inhibitor <i>Ritonavir:</i> CYP3A4 > CYP2D6 Potentan CYP3A4 and CYP2D6 inhibitor Indukuje UGT1A1 i CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> • Ne preporučuje se primena LPV/RTV kao ni drugog leka za HIV, izuzev u kliničkim ispitivanjima • oblik leka je komercijalno dostupan. Usitnjavanje doze leka može značajno smanjiti izloženost leku(AUC ↓ 45%) • Oprezno korišćenje kod bolesnika sa oštećenjem jetre. • Spisak kliničkih ispitivanja dostupan je ovde

Naziv leka	Režim doziranja <i>Ne postoje odobrene doze lekova za lečenje COVID 19</i> <i>Navedene doze su za odobrene indikacije ili iz ranijih iskustava ili kliničkih ispitivanja</i>	Neželjeni efekti	Parametri za praćenje	Interakcije lekova	Preporuke, komentari i povezanost kliničkih ispitivanja
Remdesivir Napomena: RDV nije odobren od FDA; Dostupan je putem EU-A, kliničkih ispitivanja, ili programa primene lekova u hitnim slučajevima	Kod pacijenata koji učestvuju u kliničkim ispitivanjima Doza prema protokolu kliničkog ispitivanja. Preporuke za odrasle I decu težine više od 40kg Za pacijente sa teškim oblikom bolesti koji nisu intubirani RDV 200 mg IV 30–120 minuta u jednoj dozi, a nakon toga RDV 100 mg IV 2 do 5 dana <i>Za intubirane bolesnike kao I one na ECMO, I one koji ne pokazuju poboljšanje nakon 5 dana terapije</i> Nema dovoljno podataka o optimalnom trajanju terapije, neki smatraju optimalnim vremenom primenu RDV do 10 dana	P r o l a z n o p o v e ć a n j e v r e d n o s t i t r a n s a m i n a z a (Gradus 1 ili 2), tipično nakon duže primene leka Blago, reverzibilno produženje PR bez promene vrednosti INR ili poremećaja funkcije jetre	Monitoring reakcije na infuziju Bubrežna i funkcija jetre Ne primenjivati lek od eGFR is <30 mL/min ili petostrukog povećanja vrednosti transaminaza	Nisu sprovedene kliničke studije ispitivanja interakcija lekova sa RDV Malo je verovatno da RDV menja značajno nivo CYP2C8, CYP2D6, ili CYP3A4 enzima ili P-gp ili OATP transportera	<ul style="list-style-type: none"> • Preporuke prioriteta primene leka kod ograničenih zaliha • Preporučuje se primena leka kod hospitalizovanih bolesnika kojima je potrebna kiseonična potpora ne visokim protokom, neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom ili ECMO • Preporuke za bolesnike sa blagom ili umerenom bolešću • Nema dovoljno podataka za preporuku RDV kod blage I umerene bolesti.

Naziv leka	Režim doziranja <i>Ne postoje odobrene doze lekova za lečenje COVID 19 Navedene doze su za odobrene indikacije ili iz ranijih iskustava ili kliničkih ispitivanja</i>	Neželjeni efekti	Parametri za praćenje	Interakcije lekova	Preporuke, komentari i povezanost kliničkih ispitivanja
	<p>Napomena: EUA preporučuje 10 dana trajanje terapije za bolesnike u intubirane I na ECMO.</p> <p>Savetovana doza leka za pedijatrijske pacijente težine e3,5 do 40kg kao I intubirane i bolesnike na ECMO</p> <p>RDV 5 mg/kg IV 30–120 minutes u jednoj dozi prvi dana , nakon toga RDV 2.5 mg/kg IV 30–120 minutes 2 do 10 dana</p> <p>Za pacijente koji nisu intubirani I na ECMO</p> <p>RDV 5 mg/kg IV 30–120 minuta u jednoj dozi prvi dan, nakon toga RDV 2.5 mg/kg IV 30–120 minuta 2 do 5 dana.</p> <p>Ukoliko nema poboljšanja lečenje produžiti do 5 dana(ukupno 10 dana lečenja)</p>	<p>Nosač leka može biti povezan sa bubrežnom insuficijencijom te se akumulacija nosača leka može javiti kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom.</p> <p>GIT obe(mučnina, povraćanje)</p>		<p>RDV se može primenjivati sa slabim I umerenim inhibitorima CYP450, OATP, or P-gp.</p> <p>Jaka indukcija može smanjiti nivo RDV te se ne preporučuje primena sa jakim induktorima(Riopampicina)</p> <p>Minimalno ili nikakva promena nivoa LDV pri primeni sa kortikosteroidima</p> <p>Hlorokin I hidroksihlorokin mogu značajno da smanje aktivnost RDV te se njihova zajednička primena ne preporučuje</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Preporuke za pacijente koji je potreban kiseonik ali ne visokim protokom, neinvazivnom I invazivnom ventilacijom I ECMO: • Preporučuje se upotreba RDV do 5 dana ili do otpusta • Ukoliko dođe do pogoršanja potrebe za kiseoničnom potporom za vreme primene RDV potrebno ga je obustaviti. • <i>Za pacijente koji je potrebna kiseonična potpora visokim protokom, neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom ili ECMO:</i> • Ne može se dati preporuka za ili protiv primene RDV. • Trajanje terapije kod bolesnika koji nisu pokazali poboljšanje za vreme lečenja od 5 dana

Naziv leka	Režim doziranja <i>Ne postoje odobrene doze lekova za lečenje COVID 19 Navedene doze su za odobrene indikacije ili iz ranijih iskustava ili kliničkih ispitivanja</i>	Neželjeni efekti	Parametri za praćenje	Interakcije lekova	Preporuke, komentari i poveza- nost kliničkih ispitivanja
					<ul style="list-style-type: none"> • Nema podataka o optimalnom trajanju terapije kod bolesnika bez povoljšanja, pojedini produžavaju lečenje do 10 dana • Dostupnost • RDV je dostupan putem EUA za lečenje hospitalizovanih odraslih I dece sa teškim oblikom bolesti . • RDV je dostupan za odraslu populaciju kroz prošireni pristup I saosećajne programe. • Spisak kliničkih ispitivanja dostupan je ovde

FDA EUA dozvoljava hitnu upotrebu RDV za lečenje sumnje na COVID 19 ili labaratorijski potvrđenu infekciju SARS coV 2 kod hospitalizovanih bolesnika (odrasli I deca).

Tabela 2a. Imunološka terapija u terapiji COVID-19: Klinički podaci o rezultatima studija

Poslednje ažurirano: 09. oktobar 2020.

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
Derivati krvi			
<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 Konvalescentna Plazma 	<p>Kovalescentna plazma nije odobrena od strane FDA. Dobilila je EUA od strane FDA za lečenje hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19.¹ Odobrena je primena COVID-19 kovalescentne plazme visokog titra (npr., Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG testirani sa odnosom signala i graničnih vrednosti ≥ 12) i niskog titra.^{2,3} Molimo Vas da pogledate veb-sajt FDA's Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma za smernice za transfuziju kovalescentne plazme dok ustanove za transfuziju razvijaju neophodne operativne procedure za proizvodnju kovalescentne COVID-19 plazme u skladu sa Uslovima odobrenja navedenim u EUA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Plazma donirana od osoba koji su se oporavili od COVID-19 sadrži antitela na SARS-CoV-2.⁴ Hiljade pacijenata u SAD su dobili kovalescentnu plazmu u sklopu kliničkih ispitivanja, programa proširenog pristupa lečenju i EIND aplikacije. Međutim, standardi i metode za skrining donirane plazme na vezujuća i neutrališuća SARS-CoV-2 antitela još nisu uspostavljeni. Varijabilnost nivoa SARS-CoV-2 antitela u doniranoj plazmi može da ima uticaja na efikasnost krajnjeg proizvoda. Trenutno nema dovoljno podataka iz dobro kontrolisanih, adekvatno pokrenutih, randomizovanih kliničkih ispitivanja za procenu efikasnosti i bezbednosti kovalescentne plazme za lečenje COVID-19. 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Otvorena randomizovana klinička studija o kovalescentnoj plazmi kod 103 hospitalizovanih pacijenata sa teškim i veoma teškim oblikom bolesti u 7 zdravstvenih centara u Vuhanu, Kina od 14. februara do 01. aprila 2020. Primarni ishod je bilo vreme do kliničkog poboljšanja unutar 28 dana, Transfundovane su samo jedinice plazme koje su sadržale titar $\geq 1:640$ specifičnih domen-vezujućih IgG antitela za SARS-CoV-2 virusni spajak receptor. Zbog kontrole COVID-19 epidemije u Vuhanu, studija je ranije prekinuta nakon uključenih 103 od planiranih 200 pacijenata. Nije bilo značajne razlike između grupa u primarnom ishodu prosečnog vremena do kliničkog poboljšanja unutar 28 dana. Među onima sa teškom formom bolesti, kod 91% pacijenata koji su dobili plazmu i 68% pacijenata iz kontrolne grupe je došlo do kliničkog poboljšanja unutar 28 dana (razlika 23%; OR 1.34; 95% CI, 0.98–1.83; $P = 0.07$). Među onima sa veoma teškom formom bolesti, kod 21% pacijenata koji su dobili plazmu i 24% pacijenata iz kontrolne grupe je došlo do poboljšanja unutar 28 dana (razlika -3.4%; OR 0.86; 95% CI, 0.33–2.24; $P = 0.75$). Nije bilo značajne razlike u 28-dnevnom mortalitetu između grupa. Glavna ograničenja studije su otvoreni dizajn i to što je, u proseku, kovalescentna plazma transfundovana približno mesec dana u toku bolesti. Pored toga, studija je prekinuta rano, pa stoga veličina uzorka nije bila dovoljna da otkrije razlike u kliničkim ishodima.⁵</i> • <i>Otvorena, randomizovana, multicentrična studija o primeni kovalescentne plazme kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 (ConCOVID studija):</i> Sprovedena u 14 bolnica u Holandiji od 8. aprila do 01. jula 2020. Primarni cilj studije je bio hospitalni mortalitet unutar 60 dana od prijema. Studija je pre vremena prekinuta od strane istraživača i odbora za nadzor bezbednosti podataka studije kada je utvrđeno da su početni titri neutrališućih antitela SARS-CoV-2 kod učesnika i u kovalescentnoj plazmi uporedivi, što dovodi u pitanje potencijalnu korist kovalescentne plazme za studijsku populaciju pacijenata. Nema razlike u mortalitetu ($P = 0.95$), dužini hospitalizacije ($P = 0.68$), ili težini bolesti 15. dana ($P = 0.58$) među studijskim grupama. Studija je završena ranije i nije imala dovoljnu jačinu da otkrije razlike u kliničkim ishodima među studijskim grupama.⁶

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Otvoreno, randomizovano, multicentrično kliničko ispitivanje kovalescentne plazme kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 (PLACID studija): Nije recenzirana.</i> Sprovedena u 39 tercijarnih centara u Indiji od 22.aprila do 14.jula 2020. Uključeni su pacijenti sa potvrđenim COVID-19 i znacima teške bolesti sa hipoksijom. Kritično oboleli pacijenti (oni sa PaO₂/FiO₂<200 mmHg ili u stanju šoka) su isključeni. Primarni ishod studije je vreme do progresije unutar 28 dana (tj. PaO₂/FiO₂<100 mmHg) ili mortalitet, nezavisno od uzroka, unutar 28 dana. 464 pacijenta je uključeno, 235 pacijenata je randomizovano u grupu koja je dobila kovalescentnu plazmu, a 229 pacijenata je randomizovano u grupu koja je lečena standardnim režimom. Nije uočena razlika u primarnom ishodu (vreme do progresije bolesti i 28-dnevni mortalitet) među ispitivanim grupama. Većina pacijenata je možda dobijala plazmu sa niskim titrom SARS-CoV-2 neutrališućih antitela. Osim toga, studija nije bila slepa.⁷ • <i>Preliminarna analiza bezbednosti prvih 5000 pacijenata koji su dobili COVID-19 kovalescentnu plazmu u sklopu Nacionalnog Programa proširenog pristupa.</i>⁸ Program Proširenog pristupa kovalescentnoj plazmi za lečenje pacijenata sa COVID-19 je bio otvoreni, nerandomizovani protokol, koji je primarno dizajniran da omogući pristup kovalescentnoj plazmi kao ispitivanom leku u SAD, pacijentima sa teškom i životno ugrožavajućom formom bolesti. Sekundarni ciljevi su bili prikupljanje bezbedonosnih podataka. Program na Mejo klinici je prekinut 28.avgusta 2020. Glavni bezbedonosni ishodi za analizu su bili ozbiljni neželjeni događaji, uključujući i smrt. U ovoj studiji, terapija kovalescentnom plazmom je bila udružena sa niskom stopom (<1%) ozbiljnih neželjenih efekata povezanih sa transfuzijom. Dizajn studije, koji ne uključuje kontrolnu grupu, isključuje procenu efikasnosti ili poboljšanje uzrokovano antitelima (ADE = antibody-dependent enhancement). • <i>Retrospektivna istraživačka analiza ishoda među desetinama hiljada pacijenata koji su dobili kovalescentnu COVID-19 plazmu kroz otvoreni prošireni program pristupa Mejo klinike (EAP - extended access program):</i> I FDA i Mejo klinika su sproveli retrospektivnu indirektnu evaluaciju efikasnosti COVID-19 kovalescentne plazme koristeći podgrupe EAP podataka, pretpostavljajući da bi pacijenti koji su primili plazmu sa višim titrom neutrališućih antitela imali bolje kliničke ishode od onih koji su primili plazmu sa nižim titrom. Ovaj analitički pristup nije bio preciziran u EAP protokolu Mejo klinike.

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>FDA analiza efikasnosti:</i> Ova analiza je uključila 4330 pacijenata i titar doniranih neutrališućih antitela je izmeren od strane Broad Instituta koristeći pseudovirus test. Analiza nije otkrila razliku u sedmodnevnom mortalitetu u ukupnoj populaciji pacijenata ili u podgrupi pacijenata koji su bili intubirani. Međutim, među neintubiranim pacijentima (približno dve trećine analiziranih) smrtnost unutar 7 dana od transfuzije bila je 11% u grupi onih koji su dobili plazmu visokog titra i 14% u grupi onih koji su dobili plazmu niskog titra. ($P = 0.03$).¹ U post hoc analizi pacijenata starijih od 80 godina koji nisu bili intubirani i koji su bili lečeni u roku od 72 sata od postavljanja dijagnoze COVID-19, 7-dnevni mortalitet bio je niži kod pacijenata koji su primili plazmu visokog titra nego kod onih koji su primili plazmu niskog titra (6,3% prema 11,3%; $P = 0,0008$)² • <i>Analiza efikasnosti Mejo klinike: Nije recenzirana.</i> Ova analiza je uključila 3082 ispitanika. Nakon korekcije osnovnih karakteristika, 30-dnevni mortalitet u grupi koja je dobila plazmu niskog titra bio je 29%, a 25% u grupi koja je dobila plazmu visokog titra. Ova razlika nije pokazala statističku značajnost. Slično analizama FDA, post hoc analize podgrupa sugerisale su korist od primene plazme visokog titra kod pacijenata starijih od 80 godina koji su primili plazmu u roku od 3 dana od postavljanja dijagnoze COVID-19 i koji nisu bili intubirani.⁹ • <i>Ograničenja EAP analize:</i> Nedostatak kontrolne grupe koja nije dobila plazmu limitira interpretaciju podataka o bezbednosti i efikasnosti. Osim toga: <ul style="list-style-type: none"> ○ postoje regionalne razlike i vremenski trendovi u lečenju COVID-19 ○ nema široko dostupnog i opšteprihvaćenog najboljeg testa za merenje titra neutrališućih antitela, a titri antitela u rekonvalescentnoj plazmi od pacijenata koji su se oporavili od COVID-19 su veoma promenljivi. ○ Analize efikasnosti se oslanjaju na podgrupe EAP pacijenata koji predstavljaju samo deo pacijenata koji su dobili konvalescentnu plazmu putem EAP. ○ FDA analiza se oslanjala na sedmodnevni mortalitet, koji možda nije klinički značajan u kontekstu produženog toka bolesti kod COVID-19.. • <i>Retrospektivna, jednocentrična slučaj-kontrola studija koja evaluira konvalescentnu plazmu plus standardni režim lečenja nasuprot standardnom režimu lečenja bez konvalescentne plazme:</i>¹⁰ <i>Nije recenzirana.</i> Ova slučaj-kontrola studija izveštava o kliničkim ishodima među 39 pacijenata koji su dobili COVID-19 konvalescentnu plazmu kroz FDA EIND program dok su bili hospitalizivani u Mount Sinai Hospital u Njujorku tokom perioda 24.mart-08.april 2020. Od 1. maja 2020. godine 13% pacijenata koji su dobili plazmu i 24% mečovanih kontrolnih pacijenata je umrlo ($P = 0,04$, log-rank test), a 72% transfundovanih pacijenata i 67% kontrolnih pacijenata je otpušteno. Tumačenje rezultata studije ograničeno je nedostatkom randomizacije i potencijalom neizmerene pristrasnosti izbora pacijenta.

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Retrospektivna slučaj-kontrola studija koja procenjuje ishod kod pacijenata koji su dobili COVID-19 konvalescentnu plazmu:</i> U ovoj studiji u Mount Sinai Hospital u Nju-jorku, klinički ishodi kod 39 pacijenata koji su dobili konvalescentnu plazmu sa titrom SARS-CoV-2 anti-spajk antitela od 1:320 su poređeni sa kliničkim ishodima kod 156 mečovanih kontrola. Od 1. maja 2020. godine umrlo je 13% pacijenata koji su dobili plazmu i 24% pacijenata iz kontrolne grupe ($P = 0.04$, log-rank test). Analiza podgrupa sugerisala je benefit od konvalescentne plazme kod pacijenata koji nisu bili intubirani, imali su kraće trajanje simptoma i dobijali su terapijsku antikoagulaciju.¹⁰ • <i>Retrospektivna slučaj-kontrola studija koja je poredila primenu COVID-19 konvalescentne plazme i standardni režim lečenja</i> u 8 Houston Methodist bolnica. Klinički ishodi za 136 pacijenata koji su dobili konvalescentnu plazmu 28 dana nakon transfuzije su upoređivani sa kliničkim ishodima dve grupe mečovanih kontrola 28 dana nakon prijema. Analize sugerišu trend ka benefitu u grupi koja je dobila konvalescentnu plazmu sa najvećim razlikama u mortalitetu uočenim najviše među podgrupama pacijenata koji su rano dobili plazmu (unutar 72 sata od prijema) sa visokom titrom antitela ($\geq 1:1350$).¹¹ • Objavljene su i druge manje, nekontrolisane studije slučajeva koje opisuju kliničke ishode kod pacijenata sa COVID-19 i koje takođe sugerišu da su ozbiljni neželjeni događaji retki nakon primene konvalescentne COVID-19 plazme.¹²⁻¹⁷
<ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2-specifični imunoglobulini 	<ul style="list-style-type: none"> • Nisu odobreni od FDA 	<ul style="list-style-type: none"> • Koncentrovani preparati antitela dobijeni iz pulirane plazme, prikupljeni od osoba koje su se oporavile od COVID-19 mogu se proizvoditi kao SARS-CoV-2 imunoglobulin, koji može potencijalno suzbiti virus i modifikovati inflamatorni odgovor 	<ul style="list-style-type: none"> • Nema kliničkih podataka za COVID-19, SARS ili MERS

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
<ul style="list-style-type: none"> • Non-SARS-CoV-2 specifični intraven-ski imunoglobulini (IVIG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Primarna imunološka oboljenja • Trombocitopenijska purpura • Kavasakijeva bolest • Motorna neuropatija • Profilaksa različitih bakterijskih i virusnih infekcija 	<ul style="list-style-type: none"> • Trenutno, mali deo populacije u SAD je bio inficiran sa SARS-CoV-2. Prema tome, derivati dobijeni iz plazme donora kod kojih nije potvrđena SARS-CoV-2 infekcija najverovatnije neće sadržati SARS-CoV-2 antitela. Dalje, iako IVIG sadrži i druge komponente krvi koje mogu imati imunomodulatorne efekte, nejasno je da li će ovi teorijski imunomodulatorni efekti imati koristi kod pacijenata sa COVID-19. 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nije recenzirana.</i> Retrospektivna, nerandomizovana kohortna studija o IVIG u lečenju COVID-19 je sprovedena u 8 centara u Kini između decembra 2019. i marta 2020. Studija nije pronašla razliku u 28-dnevnom i 60-dnevnom mortalitetu između 174 pacijenata koji su lečeni primenom IVIG i 151 pacijenata koji nisu dobijali IVIG. Pacijenti koji su dobijali IVIG su duže bili hospitalizovani i imali su duže trajanje bolesti. Analiza podgrupe kritično obolelih pacijenata pokazala je benefit u 28-dnevnom mortalitetu, dok taj benefit nije postojao u 60-dnevnom mortalitetu. Rezultate je teško protumačiti zbog značajnih ograničenja u dizajnu studije. IVIG grupa je imala više pacijenata sa teškom formom bolesti na početku studije. Takođe, pacijenti u obe grupe su dobijali i brojnu drugu konkomitantnu terapiju za COVID-19.¹⁸
<ul style="list-style-type: none"> • Mezenhimske stem ćelije (Mesenchymal Stem Cells-MSC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nije odobrena od strane FDA 	<ul style="list-style-type: none"> • Multipotentne stem ćelije koje su prisutne u većini ljudskih tkiva, uključujući i pupčanu vrpcu • Pretpostavlja se da MSC mogu smanjiti akutno oštećenje pluća i inhibirati ćelijski posredovan inflamatorni odgovor indukovani SARS-COV-2. • MSC nedostaje ACE2 receptor koji SARS-COV-2 koristi za ulazak u ćeliju, zbog toga su MSC rezistentne na infekciju.^{19,20} 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pilot studija intravenske MSC transplantacije u Kini je uključila 10 pacijenata sa potvrđenom COVID-19 infekcijom, koji su grupisani u tri kategorije: kritično oboleli, teško oboleli i pacijeti sa umerenom formom bolesti. Sedam pacijenata su dobili MSC, 3 pacijenta su dobili placebo. Svih 7 pacijenata koji su dobili MSC su se oporavili.²¹ • Mala klinička studija je ispitivala primenu mezenhimskih stem ćelija iz ljudske pupčane vrpce (human umbilical cord MSC - hUC-MSC) kod pacijenata sa teškim COVID-19 koji nisu odgovorili na standardni režim lečenja nakon 7-10 dana lečenja. Studija je najpre zamišljena kao randomizovana kontrolisana, međutim, zbog nedovoljne količine hUC-MSC, nije bilo moguće randomizovati pacijente kako je prvobitno planirano. Rezultati studije nisu statistički značajni i interpretacija studije je limitirana zbog izostanka randomizacije i male veličine uzorka.²² • Za druge viruse: • U otvorenoj studiji o primeni MSC za lečenje gripa H7N9 u Kini, 17 pacijenata je lečeno primenom MSC uz standardni režim lečenja, a 44 pacijenta samo standardnim režimom lečenja. U MSC grupi, 3 pacijenta (17,6%) su umrli; u kontrolnoj grupi umrlo je 24 pacijenta (54,5%). Petogodišnje praćenje bilo je ograničeno na 5 pacijenata u MSC grupi. Nisu utvrđena nikakva bezbedonosna ograničenja.²³
<ul style="list-style-type: none"> • Imunomodulatori • Kortikosteroidi 			

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Pretklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
<ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon 	<ul style="list-style-type: none"> • Odobrene indikacije od strane FDA: • Alergijska stanja (npr., teška astma, dermatitis, reakcije preosetljivosti na lekove.) • Dermatološka oboljenja (npr., bulozni dermatitis, Stivens-Džonson sindrom) • Endokrinološka oboljenja (npr., adrenokortikalna insuficijencija) • Gastrointestinalna oboljenja (npr., ulcerozni kolitis) • Hematološka oboljenja (npr., hemolitična anemija, idiopatska trombocitopenija, aplazija crvenih krvnih zrnaca) • Neoplazme (npr., palijativni tretman leukemije, limfoma) • Neurološka oboljenja (npr., multipla skleroza, edem mozga) • Oftalmološka oboljenja (npr., temporalni arteritis, uveitis) • Nefrološka oboljenja (npr., za indukciju diureze ili remisije proteinurije kod idiopatskog nefrotskog sindroma.) • Respiratorna oboljenja (npr., eozinofilna pneumonija) • Reumatska oboljenja (npr., ankilozirajući spondilitis, reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus)²⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Dugodelujući potentan sintetski glukokortikoid sa minimalnom mineralokortikoidnom aktivnošću. Glukokortikoidna aktivnost uključuje antiinflamatorne, imunosupresivne, antiproliferativne i vazokonstriktivne efekte.²⁵ • Snažni antiinflamatorni efekti mogu ublažiti ili sprečiti sistemski inflamatorni odgovor povezan sa teškim COVID-19. 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preliminarni rezultati RECOVERY studije, velike, multicentrične, randomizovane, otvorene studije u koji su bili uključeni pacijenti sa suspektim ili potvrđenim COVID-19 u Velikoj Britaniji, pokazali su da je 28-dnevni mortalitet manji u grupi koja je dobijala deksametazon 6mg dnevno (n = 2,104) u odnosu na grupu koja je lečena standardnim režimom (n = 4,321) (22.9% vs. 25.7%; 95% CI, 0.75–0.93; <i>P</i> < 0.001). Benefit za preživljavanje bio je najveći među učesnicima kojima je bila potrebna invazivna mehanička ventilacija pri randomizaciji: 29,3% učesnika u deksametazon grupi umrlo je u roku od 28 dana od početka studije, u poređenju sa 41,4% u grupi koja je lečena standardnim režimom (odnos stopa 0,64; 95% CI, 0,51–0,81). Među pacijentima kojima je bila potrebna kiseonička terapija, ali ne i invazivna mehanička ventilacija pri uključanju u studiju, 23,3% pacijenata u deksametazon grupi umrlo je u roku od 28 dana od uključanja u studiju, u poređenju sa 26,2% u grupi koja je lečena standardnim režimom (odnos stopa 0,82; 95% CI, 0,72–0,94). Nije uočen benefit za preživljavanje kod učesnika kojima nije bila potrebna kiseonička terapija pri uključanju u studiju; 17,8% pacijenata u deksametazon grupi umrlo je u roku od 28 dana od uključanju u studiju, u poređenju sa 14,0% u grupi koja je lečena standardnim režimom (odnos stope 1,19; 95% CI, 0,91–1,55). Tumačenje ovih rezultata ograničeno je sa nekoliko faktora: u toku je potpuna analiza studije; nisu zabeleženi rezultati za ključne sekundarne ciljeve studije, potencijalne neželjene događaje i efikasnost deksametazona u ključnim podgrupama; nisu postojali standardizovani ili objektivni kriterijumi za kiseoničnu terapiju; i starosna raspodela pacijenata se razlikovala od respiratornog statusa pri randomizaciji (pacijenti koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji verovatnije su bili stariji od 70 godina).²⁶ • Male retrospektivne kohortne studije i studije slučajeva dale su oprečne rezultate u vezi sa primenom kortikosteroida, gde pojedine sugerišu benefite od kratkotrajne primene kortikosteroida²⁷⁻³⁰ dok druge ukazuju na potencijalnu štetu.^{31,32} • Nasuprot tome, objavljeni rezultati drugih studija, uključujući i meta-analizu 15 studija sa pacijentima obolelim od koronavirusa (npr., COVID-19, SARS, MERS)³² i retrospektivna studija koja je obuhvatila kritično obolele od COVID-19 koji sugerišu povećan rizik od multiorganske disfunkcije, bez benefita na mortalitet i eventualno povećan rizik od smrtnog ishoda zbog upotrebe kortikosteroida.³³

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
<ul style="list-style-type: none"> Interferon Alfa i Interferon Beta 			
<ul style="list-style-type: none"> Interferon Alfa 	<ul style="list-style-type: none"> IFN alfa-2b: Leukemija, melanom, limfom, genitalni kondilomi, Kapoši sarkom, hepatitis B, hepatitis C IFN alfa-1b nije dostupan u SAD 	<ul style="list-style-type: none"> Izaziva antivirusnu, antiproliferativnu i imunomodulatornu aktivnost na brojnim tipovima ćelija. ³⁴⁻³⁶ 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Nije recenzirana.</i> U retrospektivnoj kohortnoj studiji u koju je uključeno 77 pacijenata sa umerenom kliničkom slikom COVID-19 u Kini koji su koristili IFN alfa-2b sa nebulizatorom sa ili bez primene umifenovira (Arbidol), u grupi koja je dobijala IFN alfa-2b brže je postignut virusni klirens u gornjim disajnim putevima i imali su manju sistemsku inflamaciju od onih koji su koristili samo umifenovir. Međutim, rezultate je teško interpretirati, jer su učesnici u grupi IFN alfa-2b bili znatno mlađi od onih u grupi koja je primala samo umifenovir i imali su manje komorbiditeta pri uključanju u studiju. IFN alfa-2b sa nebulizatorom nije odobrena od strane FDA za upotrebu u SAD.³⁷ <i>Saopštenje za javnost.</i> Duplo slepa, placebom kontrolisana studija je sprovedena u Velikoj Britaniji i ispitala je primenu inhalatornog IFN beta-1a (jednom dnevno do 14 dana) kod pacijenata hospitalizovanih zbog COVID-19 koji nisu zahtevali neki od vidova mehaničke ventilacije. Poredeći grupu pacijenata koji su dobijali placebo, pacijenti koji su dobijali inhalatorni IFN beta-1a imali su više šanse da se oporave bez posledica, imali su manje šanse da razviju tešku formu bolesti i imali su manji osećaj nedostatka daha. Dodatni detalji su potrebni da bi se u potpunosti procenili ovi nalazi i njihove implikacije. Imajte na umu da inhalatorna forma IFN beta-1a korišćena u ovoj studiji nije komercijalno dostupna u SAD. ³⁸ Otvorena randomizovana studija sprovedena u jednom centru u Iranu ispitala je supkutanu primenu IFN beta-1a (3 puta nedeljno u toku dve nedelje kod pacijenata sa teškim COVID-19). Nije bilo razlike u primarnom ishodu prosečnog vremena do kliničkog odgovora između IFN beta-1a grupe i kontrolne grupe, a nije bilo ni razlike između grupa u ukupnoj dužini hospitalizacije, dužini boravka u jedinicama intenzivnog lečenja ili trajanja mehaničke ventilacije. Prijavljeni ukupni mortalitet unutar 28 dana bio je niži u IFN beta-1a grupi, ali 4 pacijenata iz te grupe koji su umrli pre nego što su primili četvrtu dozu IFN beta-1a bili su isključeni iz analize, što otežava tumačenje ovih rezultata. ³⁹ Otvoreno kliničko ispitivanje faze 2 randomizovalo je 127 učesnika u odnosu 2: 1 na grupu sa kombinovanom antivirusnom terapijom i grupu koja je dobijala lopinavir/ritonavir. U grupi kombinovane antivirusne terapije, režim lečenja se razlikovao po vremenu od pojave simptoma do prijema u bolnicu. Pacijenti primljeni u roku od 7 dana od pojave simptoma (n = 76) randomizovani su u grupu koja je dobijala trojnu terapiju (IFN beta-1b 8 miliona IU s.c. svakog drugog dana do ukupno 7 dana, lopinavir/ritonavir i ribavirin); oni primljeni ≥7 dana nakon pojave simptoma (n = 51) randomizovani su u grupu koja je dobijala dvojni terapiju (lopinavir/ritonavir i ribavirin) zbog zabrinutosti u vezi sa potencijalnim inflamatornim efektima IFN. Svi pacijenti u kontrolnoj grupi primali su samo lopinavir/ritonavir, bez obzira na vreme od pojave simptoma do hospitalizacije. Prosečno vreme do negativnog PCR testa nazofaringealnog brisa na SARS-CoV-2 (primarni cilj studije) bilo je kraće za kombinovanu grupu nego za kontrolnu grupu (7 dana naspram 12 dana, P = 0,001). Kombinovana grupa je imala brže kliničko poboljšanje prema proceni NEWS2 i SOFA skora i kraći boravak u bolnici (9 dana za kombinovanu grupu naspram 14,5 dana za kontrolnu grupu, P = 0,016). Nije bilo razlike u potrebi za kiseoničkom terapijom između grupa. Antivirusni i klinički efekat bio je izraženiji kod pacijenata hospitalizovanih u roku od 7 dana od pojave simptoma, što sugerise da je IFN beta-1b sa ili bez ribavirina bio kritična komponenta kombinovane terapije. ⁴⁰
<ul style="list-style-type: none"> Interferon Beta 	<ul style="list-style-type: none"> Multipla skleroza (IFN beta-1a, IFN beta-1b) 	<ul style="list-style-type: none"> Izaziva antivirusnu, antiproliferativnu i imunomodulatornu aktivnost na brojnim tipovima ćelija. (T ćelije, B ćelije i citokinska fukcija)^{34,41} Među IFN podtipovima, IFN beta-1b pokazuje najbolju <i>in vitro</i> inhibiciju MERS-CoV.^{42,43} <i>In vitro</i> aktivnost protiv MERS-CoV u ćelijama pluća.⁴⁴ 	

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
<ul style="list-style-type: none"> • Interleukin-1 Inhibitor 			
<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra 	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidni artritis • Kriopirin-udruženi periodični sindrom, , specifična multistemska inflamatorna bolest sa neonatalnim početkom⁴⁵ • I.V. oblik leka nije odobren za korišćenje u SAD. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kompetitivno inhibira IL-1, vezivanjem za IL-1 receptor tip I 	<ul style="list-style-type: none"> • Za COVID-19: • Studija slučaj-kontrola upoređivala je kliničke ishode kod 52 pacijenta sa COVID-19 lečenih anakinrom sa rezultatima kod 44 istorijske kontrole. Pacijenti iz obe grupe primljeni su u istu bolnicu u Parizu. Slučajevi su bili uzastopni prijemi od 24. marta do 6. aprila 2020. godine, sa laboratorijski potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 ili plućnim infiltratima na radiografiji grudnog koša tipičnim za COVID-19, ili značajnom hipoksijom (SpO₂ ≤93% sa ≥6 L/min O₂) ili pogoršanjem hipoksije (SpO₂ ≤93% sa >3 L/min O₂ i gubitak od ≥3% SpO₂ na sobnom vazduhu u prethodna 24 sata). Istorijske kontrole su bili pacijenti koji su ispunjavali iste kriterijume i primljeni u bolnicu od 18. marta do 24. marta 2020. Standardni režim lečenja za obe grupe podrazumevao je primenu hidroksihlorokina, azitromicina i parenteralnih beta-laktamskih antibiotika. Pacijenti u anakinra grupi primali su anakinru od 100 mg supkutano dva puta dnevno tokom 72 sata, a potom 100 mg dnevno tokom 7 dana. Primarni ishodi studije (prijem u jedinicu intenzivnog lečenja ili smrt) desili su se kod 13 slučajeva (25%) i 32 kontrole (73%) (HR 0.22; 95% CI, 0.11–0.41). Nivo CRP se smanjio četvrtog dana u grupi onih koji su dobili anakinru. Kliničke implikacije ovih nalaza su neizvesne, zbog ograničenja u dizajnu studije koja se odnose na neizmeren “confounding” u kombinaciji sa vrlo visokom stopom ranih događaja među retrospektivnim kontrolama.⁴⁶ • Serija slučajeva u jednom centru izveštava o primeni anakinre kod 9 hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19, kod kojih simptomi traju 4–12 dana, koji zahtevani primenu kiseonika ≤6 L/min, a nivo CRP je bio ≥50 mg/L. Anakinra je primenjena supkutano, 100mg na 12h prva 3 dana, a potom 100mg dnevno još 7 dana. Dva pacijenta su dobijala još i hidroksihlorokin i azitromicin, a 7 pacijenata nije dobijalo nikakve dodatne lekove. Dobar klinički odgovor je primećen kod 8 pacijenata, na osnovu potrebe za kiseoničnom terapijom, pada nivoa CRP i izostanka radiografske progresije na CT grudnog koša. Rezultate je teško protumačiti zbog malog broja pacijenata u seriji slučajeva, kratkog vremena praćenja i odsustva grupe za upoređivanje.⁴⁷

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
			<ul style="list-style-type: none"> Retrospektivna kohortna jednocentrična studija u Italiji je upoređivala kliničke ishode kod 29 pacijenata koji su dobijali anakinru sa ishodima kod 16 istorijskih kontrola. Svi pacijenti su imali COVID-19 sa umereno teškim i teškim ARDS koji je zahtevao primenu neinvazivne ventilacije kao i stanje hiperinflamacije. Visoke doze i.v. anakinre (5mg/kg) primenjivane su prosečno 9 dana, a nakon toga je anakinra primenjivana supkutano (100 mg dva puta dnevno) tokom 3 dana kako bi se izbegli inflamatorni recidivi. I anakinra grupa i kontrolna grupa (standardni tretman) su dobijale i hidroksihlorokin i lopinavir/ritonavir. U anakinra grupi primećeno je smanjenje nivoa CRP nakon započinjanja primene anakinre. Stopa preživljavanja unutar 21 dana bila je 90% u anakinra grupi i 56% u kontrolnoj grupi (P = 0,009); međutim, pacijenti u anakinra grupi bili su mlađi i manje pacijenata je imalo hroničnu bolest bubrega.⁴⁸
<ul style="list-style-type: none"> Interleukin-6 Inhibitori Povećanje nivoa IL-6 može biti važan medijator teškog sistemskog inflamatornog odgovora koji se javlja kod nekih pacijenata sa COVID-19. Inhibicija IL-6 može da redukuje te efekte. 			
<ul style="list-style-type: none"> Sarilumab 	<ul style="list-style-type: none"> Reumatoidni artritis⁴⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> Humano rekombinantno monoklonsko antitelo Antagonist IL-6 receptora⁵⁰ 	<p>Za COVID19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Saopštenje za javnost.</i> U Fazama 2 i 3 kliničke studije, pacijenti hospitalizovani zbog COVID-19, randomizovani su u grupe koje su dobijale sarilumab 400 mg, sarilumab 200 mg, ili placebo. Randomizacija je učinjena na osnovu težine bolesti i upotrebe sistemskih kortikosteroida. U Fazi 2 je pokazano da sarilumab, nezavisno od doze, smanjuje nivo CRP. U Fazi 3 fokus je bio na primeni 400mg sarilumaba kod kritično obolelih pacijenata, mada je tokom studije došlo je do brojnih izmena i dopuna, povećanja uzorka, kao i modifikovanja strategije doziranja, a učinjeno je i više interim analiza. Dosadašnji rezultati studije ne idu u prilog kliničkog benefita primene sarilumaba za bilo koju od ispitivanih podgrupa na osnovu težine bolesti ili strategije doziranja. Dodatni detalji (koji bi bili uključeni u objavljeni izveštaj) su potrebni da bi se u potpunosti procenile implikacije ovih nalaza studije.⁵¹

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Pretklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
<ul style="list-style-type: none"> • Siltuksimab 	<ul style="list-style-type: none"> • Multicentrična Kastlemanova bolest 	<ul style="list-style-type: none"> • Rekombinantno čovek-miš himerno monoklonsko antitelo • Antagonist IL-6⁵² 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nije recenzirana.</i> U opservacionoj studiji jednog centra koja je uključila 21 pacijenta sa COVID-19 koji su razvili pneumoniju i ARDS i koji su dobijali intravenski siltuksimab, kod nekih pacijenata došlo je do smanjenja nivoa CRP (16 od 21 pacijenta) i poboljšanja kliničkog stanja (7 od 21 pacijenta) nakon lečenja siltuksimabom. Kod ostalih pacijenata nije došlo do klinički značajnih promena stanja (9 od 21 pacijenta) ili je došlo do pogoršanja stanja (5 od 21 pacijenta).⁵³
<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom oslobađanja citokina (indukovan CAR T-ćelijskom terapijom) • Reumatoidni artritis • Gigantocelularni arteritis • Poliarтикуларни juvenilni idiopatski artritis • Sistemski juvenilni idiopatski artritis⁵⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Rekombinovano humanizovano monoklonsko antitelo • Antagonist IL-6 receptora 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Saopštenje za javnost.</i> U Fazi 3 COVACTA studije randomizovano je 450 odraslih pacijenata sa teškom COVID-19 pneumonijom koji su dobijali tocilizumab ili placebo. Studija nije uspjela da ispuni svoj primarni cilj, kao i nekoliko ključnih sekundarnih ciljeva. Primarni cilj je bio poboljšanje kliničkog statusa koji je meren skalom od 7 parametara za procenu kliničkog statusa na osnovu potrebe za intenzivnom negom i / ili upotrebom ventilatora i potrebe za dodatnim kiseonikom tokom perioda od 4 nedelje. Ključni sekundarni ciljevi uključuju četvoronedeljni mortalitet. Razlike u primarnom cilju između tocilizumab i placebo grupe nisu bile statistički značajne (OR 1.19; 95% CI, 0.81–1.76; $P = 0.36$). Četvrte nedelje, stopa mortaliteta se nije razlikovala između tocilizumab i placebo grupe (19.7% vs. 19.4%; razlika od 0.3%; 95% CI, -7.6% do 8.2%; $P = 0.94$). Razlika u prosečnom broju dana bez ventilatora između tocilizumab i placebo grupe nije pokazala statističku značajnost. Stopa infekcije u četvrtoj nedelju je bila 38.3% u tocilizumab grupi, a 40.6% u placebo grupi; stopa ozbiljnih infekcija je bila 21.0% u tocilizumab grupi i 25.9% u placebo grupi.⁵⁵ • <i>Saopštenje za javnost.</i> Objavljeni su prvi rezultati CORIMUNO-TOCI studije, otvorene randomizovane studije hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 u sedam centara u Francuskoj. Pacijenti koji su imali umereno tešku ili tešku formu bolesti su randomizovani u grupu koja je dobijala tocilizumab uz standardan režim lečenja, i u grupi koja je lečena samo standardnim režimom lečenja. Tocilizumab je doziran u dozi od 8 mg/kg prvog dana; ako nije bilo odgovora (tj. nije smanjena potreba za kiseonikom), druga infuzija je ponovljena trećeg dana. U preliminarnom izveštaju, procenat pacijenata koji su umrli ili im je bila potrebna ventilacija (neinvazivna ili mehanička) bio je manji u grupi koja je primala tocilizumab nego u grupi koja je lečena samo standardnim režimom lečenja. Detaljni rezultati studije nisu objavljeni.

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
			<ul style="list-style-type: none"> • 63 odrasle osobe, hospitalizovane zbog COVID-19 su uključene u prospektivnu otvorenu studiju u kojoj je primenjen tocilizumab za lečenje teške COVID-19. Svi pacijenti su dobijali off-label antiretroviralne proteazne inhibitore. Pacijenti su dobijali ili tocilizumab 8 mg/kg i.v. ili tocilizumab 324 mg s.c.; unutar 24 sata, druga doza tocilizumaba je primenjena kod 52 od 63 pacijenta. Autori navode povezanost između ranije primene tocilizumaba i smanjenog mortaliteta, ali ne pružaju detalje u vezi sa grupom za poređenje ili navode a priori poređenje, što ograničava tumačenje ovog rezultata.⁵⁶ • Nekontrolisana restrospektivna kohortna studija koja je uključila 21 COVID-19 hospitalizovanog pacijenta koji su dobili tocilizumab, izveštava o poboljšanju oksigenacije i sistemske inflamacije. Svi pacijenti su bili febrilni, imali su patološki nalaz na CT grudnog koša i zahtevali su kiseoničnu terapiju (dvoje je zahtevalo mehaničku ventilaciju). Nakon primene tocilizumaba dolazi do pada febrilnosti, poboljšanja broja limfocita i smanjenja nivoa CRP. Nakon 5 dana, kiseonička terapija je smanjena kod 15 od 20 pacijenata (75%). Nije bilo ozbiljnih neželjenih efekata koji se pripisuju tocilizumabu, a tokom lečenja nisu primećene istovremene bakterijske, gljivične ili virusne infekcije. Interpretabilnost ove studije je ograničena zbog male veličine uzorka i nedostatka kontrolne grupe.⁵⁷ • Dodatni podaci koji idu u prilog upotrebe tocilizumaba za lečenje COVID-19 uključuju male restrospektivne kohortne studije, serije slučajeva i slučaj-kontrola studije.⁵⁸⁻⁶⁰
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitori kinaza 			
<ul style="list-style-type: none"> • Bruton tirozin kinazni inhibitori (BTK) 			
<ul style="list-style-type: none"> • Akalabrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Hronična limfocitna leukemija/ Limfom malih limfocita • Mantle cell limfom⁶¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Druga generacija oralnih BTK inhibitora • Inhibira BTK signalni put B-ćelijskog antigen receptora i citokinskog receptora • Potencijalna modulacija signalizacije koja podstiče inflamaciju i citokinsku oluju⁶² 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podaci o akalabrutinibu ograničeni su na restrospektivnu seriju slučajeva od 19 pacijenata sa teškim oblikom COVID-19. Međutim, interpretacija podataka radi procene bilo kakve kliničke koristi ograničena je malom veličinom studijskog uzorka i nedostatkom kontrolne grupe.⁶³

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Preklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Hronična limfocitna leukemija/ Limfom malih limfocita • Mantle cell limfom • Limfom marginalne zone • Waldenström makroglobulinemija • Hronična graft-versus-host bolest kod pacijenata nakon transplantacije matičnih ćelija⁶⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Prva generacija oralnih BTK inhibitora • Inhibira BTK signalni put B-ćelijskog antigen receptora i citokinskog receptora • Potencijalna modulacija signalizacije koja podstiče inflamaciju i citokinsku oluju⁶⁵ 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podaci u vezi sa ibrutinibom ograničeni su na nekontrolisanu, retrospektivnu seriju slučajeva od 6 pacijenata sa COVID-19 koji su dobijali ibrutinib za druge indikacije tokom lečenja COVID-19. Međutim, procena podataka za bilo koji klinički benefit ograničena je malom veličinom uzorka studije i nedostatkom kontrolne grupe.⁶⁵
<ul style="list-style-type: none"> • Zanubrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantle cell limfom⁶⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Druga generacija oralnih BTK inhibitora • Inhibira BTK signalni put B-ćelijskog antigen receptora i citokinskog receptora • Potencijalna modulacija signalizacije koja podstiče inflamaciju i citokinsku oluju⁶² 	<ul style="list-style-type: none"> • Nema kliničkih podataka za COVID-19, SARS, ili MERS
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitori Janus Kinaze 			
<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidni artritis⁶⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • JAK inhibitor, selektivan za JAK1, JAK2 i TYK2, umereno selektivan za JAK3 • Teoretska direktna antivirusna aktivnost inhibicijom kinaza (AAK1 i ciklin G-povezane kinaze) koje regulišu virusnu endocitozu u plućnim AT2 epitelnim ćelijama, koje mogu sprečiti ulazak SARS-CoV-2 i infekciju osetljivih ćelija • Dozno zavisna inhibicija IL-6 indukovanom STAT3 fosforilacijom⁶⁸ 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nije recenzirana.</i> Mala nerandomizovana studija koja je uključila 12 pacijenata sa umerenom COVID-19 pneumonijom upoređivala je terapiju sa baricitinibom i lopinavirom/ritonavirovom u odnosu na standardni terapijski režim (kombinacija lopinavira/ritonavira i hidroksihlorokina). Terapija sa baricitinibom i lopinavirom/ritonavirovom je pokazala statistički značajno vreme do poboljšanja kliničkih i respiratornih simptoma i smanjenja nivoa CRP.⁶⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Ruksolitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Mijelofibroza • Policitemija vera • Steroid-refraktorno akutno graft-versus-host oboljenje⁷⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • JAK inhibitor, selektivan za JAK1 i JAK2 • Teorijska antivirusna svojstva preko inhibicije AAK1 koja mogu sprečiti ulazak virusa i infekciju plućnih AT2 alveolarnih epitelnih ćelija^{71,72} • Inhibicija IL-6 preko inhibicije JAK1/JAK2 signalnog puta 	<p>Za COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mala prospektivna, jednostruko slepa, randomizovana, kontrolisana klinička studija Faze 2 sa pacijentima obolelim od COVID-19 u Kini poredila je ruksolitinib 5mg per os dva puta dnevno i placebo, obe grupe su lečene i standardnim režimom lečenja. Lečenje sa ruksolitinibom nije bilo povezano sa statistički značajnim smanjenjem prosečnog vremena do kliničkog poboljšanja. Nije bilo razlike između grupa u prosečnom vremenu do otpusta iz bolnice.

Aneks

Naziv leka	Odobrene indikacije od strane FDA	Pretklinički podaci/ Mehanizam dejstva/ Obrazloženje za upotrebu kod COVID-19	Klinički podaci za COVID-19, SARS, ili MERS (Pronaći kliničke studije na ClinicalTrials.gov)
			<p>Više pacijenata koji su dobili ruksolitinib nego u placebo grupi su imali radiografsko poboljšanje na CT grudnog koša 14.dana lečenja (90% u grupi sa ruksolitinibom vs. 61.9% u placebo grupi; $P = 0.05$), i kraće vreme oporavka inicijalne limfopenije ako je bila prisutna. Primena ruksolitiniba nije bila udružena sa povećanim rizikom od neželjenih efekata ili smrtnog ishoda.</p> <p>Ograničenja ove studije uključuju malu veličinu uzorka, isključivanje pacijenata kojima je bila potrebna mehanička ventilacija prilikom uključivanja u studiju i istovremena upotreba antivirusnih lekova i kortikosteroida kod 70% pacijenata.⁷³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mala retrospektivna studija sprovedena u Nemačkoj nije uočila ozbiljne bezbedonosne rizike kod 14 pacijenata sa teškom COVID-19 koji su imali kratkotrajni režim primene ruksolitiniba (prosečno trajanje terapije 9 dana).⁷⁴
<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidni artritis • Psorijazni artritis • Ulcerozni kolitis⁷⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • JAK inhibitor, selektivan za JAK1 i JAK3 sa umerenom aktivnošću za JAK2 • Blokira signale sa gama lanaca citokina (IL-2, IL-4) i gp130 proteina (IL-6, IL-11, IFNs) • Pokazano je smanjenje nivoa IL-6 kod reumatoidnog artritisa⁷⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nema kliničkih podataka za COVID-19, SARS ili MERS

Key: AAK1 = Adaptor-associated kinase 1; ADE = antibody-dependent enhancement; AE = adverse event; ARDS = acute respiratory distress syndrome; ARV = antiretroviral; AT2 = alveolar type 2; AZM = azithromycin; BTK = Bruton's tyrosine kinase; CAR = chimeric antigen receptor; CRP = C-reactive protein; CI = confidence interval; CT = computerized tomography; EHR = electronic health record; EUA = Emergency Use Authorization; FDA = Food and Drug Administration; GAK = cyclin G-associated kinase; HCQ = hydroxychloroquine; HR = hazard ratio; HSR = hypersensitivity reaction; ICU = intensive care unit; IDMC = independent data monitoring committee; IFN = interferon; IL = interleukin; IND = Investigational New Drug application; IV = intravenous; IVIG = intravenous immune globulin; LPV/r = lopinavir/ritonavir; JAK = Janus kinase inhibitor; MERS = Middle East respiratory syndrome; MERS-CoV = Middle East respiratory syndrome coronavirus; MSC = mesenchymal stem cells; NP = nasopharyngeal; NEWS2 = National Early Warning Score 2; OR = odds ratio; PaO₂/FiO₂ = ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen; PCR = polymerase chain reaction; PI = protease inhibitor; PRNT = plaque reduction neutralization test; RR = age-adjusted rate ratio; SAE = adverse event; SARS = severe acute respiratory syndrome; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOC = standard of care; SOFA = sequential organ failure assessment; SQ = subcutaneous; STAT3 = signal transducer and activator of transcription 3; TACO = transfusion-associated circulatory overload, TRALI = transfusion-related acute lung injury

Tabela 2b. Karakteristike imunološke terapije koje se ispituju u lečenju COVID-19

Ažurirano: 27 Avgust, 2020

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
Produkti derivata krvi					
Plazma COVID-19 rekovalescenata	1 ili više transfuzija na osnovu odgovora pacijenta	<ul style="list-style-type: none"> • Akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom (TRALI) • Cirkulatorni overload uzrokovano transfuzijom (TACO) • Alergijske reakcije • Antitelima uzrokovano pojačanje infekcije • Aloimunizacija eritrocita • Prenos infektivnih patogena¹ • Tromboze 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiti reakcije tokom transfuzije • Vitalni znaci pre, tokom i nakon transfuzije 	Drugi lekovi ne bi trebalo da se dodaju preko IV linije za krvne produkte.	Nema dovoljno podataka da bi Panel doneo preporuku za ili protiv upotrebe plazme rekovalescenata ili SARS-CoV-2 imunoglobulina za lečenje COVID-19. Spisak dostupnih kliničkih studija: Convalescent Plasma
Imunoglobulini: SARS-CoV-2 specifični	Doze variraju u zavisnosti od kliničke studije.	<ul style="list-style-type: none"> • Akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom (TRALI) • Cirkulatorni overload uzrokovano transfuzijom (TACO) • Alergijske reakcije • Antitelima uzrokovano pojačanje infekcije • Aloimunizacija eritrocita • Prenos infektivnih patogena 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiti reakcije tokom transfuzije • Vitalni znaci pre, tokom i nakon transfuzije 	Drugi lekovi ne bi trebalo da se dodaju preko IV linije za krvne produkte.	Nema dovoljno podataka da bi Panel doneo preporuku za ili protiv upotrebe SARS-CoV-2 imunoglobulina za lečenje COVID-19. Spisak dostupnih kliničkih studija: Immunoglobulin

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
Imunoglobulini: SARS-CoV-2 nespecifični	Doze variraju u zavisnosti od indikacija i formulacije	<ul style="list-style-type: none"> • Alergijske reakcije uključujući anafilaksu • Bubrežna insuficijencija • Tromboze • Sy aseptičnog meningitisa • Hemoliza • Akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom (TRALI) • Prenos infektivnih patogena 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiti reakcije tokom transfuzije • Vitalni znaci pre, tokom i nakon transfuzije • Prekinuti ukoliko se bubrežna funkcija pogorša tokom lečenja. 	<ul style="list-style-type: none"> • Intravenski imunoglobulini (IVIG) mogu da interreaguju sa imunim odgovorom na određene vakcine. 	<p>Panel daje preporuku PRO-TIV upotrebe SARS-CoV-2 nespecifičnih IVIG za lečenje COVID 19, izuzev u kliničkim studijama (AIII). Ova preporuka ne treba da isključi upotrebu IVIG kada je indikovano za lečenje komplikacija koje se javljaju tokom COVID 19.</p> <p>Neželjena dejstva mogu da variraju u zavisnosti od formulacije.</p> <p>Neželjena dejstva mogu da budu prouzrokovana visokom dozom, brzom infuzijom ili pridruženim bolestima.</p> <p>Spisak dostupnih kliničkih studija: Intravenous Immunoglobulin</p> <p>Panel ne preporučuje upotrebu mezenhimalnih stem ćelija u lečenju COVID-19, izuzev u kliničkim studijama (AII).</p> <p>FDA je izdao nekoliko upozorenja koji su pacijenti potencijalno ugroženi lečenjem stem ćelijama koja su ilegalna i potencijalno štetna.⁴</p>

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde na- vedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interak- cije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
Mezenhimne stem ćelije	Doze variraju u zavisnosti od kliničke studije U SAD mezenhimalne stem ćelije ne bi trebalo da se koriste u lečenju COVID-19 osim u FDA odobrenim kliničkim studijama, programima pomoći, ili u procesu ubrzanog odobrenja novog leka.	<ul style="list-style-type: none"> • Neuspeh ćelija da leče kako bi se očekivalo² • Potencijal mezenhimalnih stem ćelija da se umnože ili izmene u neodgovarajuće tipove ćelija • Produkti kontaminacije • Rast tumora • Infekcije • Formiranje tromba³ • Reakcije na mestu primene^{4,5} 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiti reakcije na mestu primene. 	Drugi lekovi ne bi trebalo da se dodaju preko IV linije za primenu mezenhimalnih stem ćelija.	Nekoliko produkata pupčane vrpce je trenutno odobreno od strane FDA za različite indikacije, kao što je lečenje karcinoma (transplantacija stem ćelija) i retke genetske bolesti (cord blood-derived products are currently licensed by the FDA). Ovi produkti nisu odobreni od strane FDA za lečenje COVID-19. Spisak dostupnih kliničkih studija: Mesenchymal Stem Cells
<ul style="list-style-type: none"> • Imunomodulatori 					
<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroidi 					
Deksametazon	Za COVID-19: Deksametazon 6mg dnevno IV ili PO, do 10 dana ⁶ Deksametazon treba da se primenjuju do 10 dana ili do otpusta iz bolnice, šta god se prvo desi.	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglikemija • Sekundarne infekcije • Reaktivacija latentnih infekcija (npr, HBV, HSV, strongiloidoza, TBC) • Psihički poremećaji • Avaskularna nekroza • Adrenalna insuficijencija • Povišen krvni pritisak • Periferni otoci • Miopatija (naročito ako se koristi sa neuromišićnim blokatorima) • Kada su korišćeni tokom izbijanja drugih novih korona virusnih infekcija (npr, MERS i SARS), kortikosteroidi su bili povezani sa odloženim čišćenjem od virusa.^{7,8} 	<ul style="list-style-type: none"> • Glikemija • Krvni pritisak • Znaci i simptomi nove infekcije 	Umeren inductor CYP3A4 Iako istovremena primena ramdesivira i deksametazona nije ispitivana, klinički značajna farmakokinetska interakcija predviđena (Gilead, written communication, August 2020).	Ma osnovu preliminarne rezultata RECOVERY studije, Panel preporučuje upotrebu deksametazona 6mg dnevno do 10 dana ili do otpusta iz bolnice, zavisno šta se prvo desi, za lečenje COVID 19 hospitalizovani pacijenata koji sun a mehaničkoj ventilaciji (AI) i hospitalizovanih pacijenata koji zahtevaju kiseoničnu potporu (BI).

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
			<ul style="list-style-type: none"> • Kad se započinje deksametazon, treba da se razmotri odgovarajući skrining i lečenje za smanjenje rizika od superinfekcije strongiloidesom kod pacijenata koji su u visokom riziku (npr, pacijenti iz tropskih, subtropskih, ili regiona sa visokom temperaturom ili koji se bave agrikulturom) ili fulminantna reaktivacija HBV.⁹⁻¹¹ 		<p>Panel ne preporučuje upotrebu deksametazona za lečenje COVID 19 kod pacijenata kojima nije potrebna kiseonična potpora (AI).</p> <p>Ukoliko deksametazon nije dostupan Panel preporučuje korišćenje alternativnih glukokortikoida kao što su prednizon, metilprednizolon ili hidrokortizon (AIII).</p> <p>Aproksimativna ekvivalentna dnevna doza ovih glukokortikoida (PO ili IV) je: prednizon 40 mg, metilprednizolon 32 mg i hidrokortizon 160 mg.</p> <p>U RECOVERY studiji, samo 5 pacijenata je primilo ramdesivir; stoga, bezbednost i efikasnost zajednička primene ramdesivira i deksametazona je nepoznata.</p> <p>U SAD, deksametazon je dostupan u sledećim oblicima: oralne tablete, oralni eliksir, oralni eliksir i IV rastvor.</p> <p>Spisak dostupnih kliničkih studija: Dexamethasone</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Interferoni 					

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
Interferon Alfa	<p>Peginterferon alfa-2a 180 mcg sc jednom nedeljno dve nedelje za MERS^{12,13}</p> <p>IFN Alfa-2b</p> <p><i>COVID-19 doza u kliničkoj studiji:</i> Raspršeni IFN alfa-2b 5 mil IU dva puta dnevno (nije napisano vreme trajanja u studiji)¹⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi nalik na grip (npr, temperatura, zamor, mialgija)¹⁵ • Reakcija na mestu primene injekcije • Abnormalnost u jetrinoj funkciji • Smanjen broj krvnih čelija • Pogoršanje depresije • Nesanica • Iritiranost • Mučnina • Povraćanje • Hipertenzija • Indukovanje autoimunosti 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Enzimi jetre; izbegavati ako je Child-Pugh Score >6 • Depresija, psihijatrijski simptomi • Smanjiti dozu kod pacijenata sa CrCl <30 mL/min. 	<p>Nizak potencijal za interakcije sa lekovima</p> <p>Inhibitor CYP1A2</p>	<p>Panel ne preporučuje primenu interferona za lečenje pacijenata sa ozbiljnim I životno ugrožavajućim oblikom COVID-19, osim u kliničkim studijama (AIII).</p> <p>Za COVID-19, IFN alfa se prvenstveno koristi za raspršivanje i obično kao deo kombinovanog lečenja.</p> <p>Raspršeni IFN alfa-2b nije odobren od strane FDA za upotrebu u SAD. IFN alfa-1b nije odobren od strane FDA za upotrebu u SAD.</p> <p>Koristiti sa oprezom sa drugim hepatotoksičnim agensima.</p> <p>Smanjiti dozu ako je ALT >5x ULN; obustaviti ako je praćen povišenim bilirubinom.</p> <p>Smanjiti dozu ili obustaviti ako se jave neutropenija ili trombocitopenija</p> <p>Spisak dostupnih kliničkih studija: Interferon</p>

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
Interferon Beta	<p>IFN Beta-1a: IFN beta-1a 44 mcg sc 3x nedeljno za MERS¹³ Nepoznato trajanje za COVID-19</p> <p>IFN Beta-1b: IFN beta-1b 8 mil IJ sc svkai drugi dan, do 7 dana ukupno za COVID-19¹⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi nalik na grip (npr, temperatura, zamor, mialgija)¹⁷ • Leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija • Abnormalnosti jetrine funkcije (ALT > AST) • Reakcija na mestu primene injekcije • Glavobolja • Hipertonija • Bol • Osip • Pogoršanje depresije • Indukcija autoimunosti 	<ul style="list-style-type: none"> • Jetrini enzimi • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Pogoršanje srčane slabosti • Depresija, suicidalne misli 	Nizak potencijal za interakcije sa lekovima	<p>Panel ne preporučuje primenu interferona za lečenje pacijenata sa teškom i životno ugrožavajućom formom COVID-19, osim u kliničkim studijama (AIII). Nema dovoljno podataka da bi se dala preporuka za ili protiv upotrebe INF beta za lečenje u ranoj fazi (npr, <7 dana od pojave simptoma), blagoj i umerenoj formi COVID-19.</p> <p>Koristiti sa oprezom sa drugim hepatotoksičnim agensima. Smanjiti dozu ako je ALT >5x ULN. Spisak dostupnih kliničkih studija: Interferon</p> <p>Dostupnost: Nekoliko proizvoda je dostupno u SAD u različitim dozama. <i>IFN Beta-1a Proizvodi:</i> Avonex, Rebif <i>IFN Beta-1b Proizvodi:</i> Betaseron, Extavia</p>

Aneks

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
<ul style="list-style-type: none"> • Interleukin-1 Inhibitor 					
Anakinra	Standardna doza za odrasle je 100 mg sc jednom dnevno Koristi se i IV Dužina nepoznata	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenija (naročito u kombinaciji sa drugim lekovima koji mogu da uzrokuju neutropeniju) • Anafilaksa • Glavobolja, mučnina, dijareja, sinusitis, artralgiya, simptomi nalik gripu i abdominalni bol • Reakcija na mestu primene injekcije • Povišeni enzimi jetre 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Bubrežna funkcija (smanjiti dozu kod pacijenata sa CrCl <30 mL/min • Enzimi jetre 	Upotreba sa TNF blokatorima se ne preporučuje zbog povećanog rizika od infekcije.	Nema dovoljno podataka da bi Panel dao preporuku za ili protiv upotrebe IL-1 inhibitora (npr, anakinra) za lečenje COVID-19. Spisak dostupnih kliničkih studija: Anakinra
<ul style="list-style-type: none"> • Interleukin-6 Inhibitor 					
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Interleukin-6 Receptor Monoklonska Antitela 					
Sarilumab¹⁸	<p>Doziranje u kliničkim studijama (Videti ClinicalTrials.gov Identifier NCT04315298):</p> <p>Sarilumab 400 mg IV (jedna doza)¹⁹</p> <p>Primedba: Jedina odobrena formulacija od strane FDA je sc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenija, trombocitopenija • GIT perforacija • Reakcije preosetljivosti • Povišeni enzimi jetre • Reaktivacija HBV • Moguća je infuziona reakcija 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiti reakcije preosetljivosti • Pratiti infuzione reakcije • Neutrofili • Trombociti • Jetrini enzimi 		Panel ne preporučuje upotrebu sarilumaba za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (BI). Može da maskira znake akutne inflamacije ili infekcije (npr, supresija povišene temperature i CRP) Spisak dostupnih kliničkih studija: Sarilumab

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
Tocilizumab ²⁰	<p>Doziranje u kliničkim studijama: Tocilizumab 8 mg/kg IV jednom Doza ne bi trebalo da prelazi 800 mg Doza može da se ponovi jednom, 12h kasnije, ako se simptomski pogoršavaju ili nema poboljšanja (videti NCT04320615).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzione reakcije • Reakcije preosetljivosti • GIT perforacije • Hepatotoksičnost • Promene povezane sa primenom u neutrofilima, trombocitima, lipidima i enzimima jetre • Reaktivacija HBV 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiti reakcije preosetljivosti • Pratiti infuzione reakcije • Neutrofili • Trombociti • Enzimi jetre 	<p>Povišen IL-6 može da snizi CYP enzime; Upotreba tocilizumaba može da dovede do povišenog metabolizma lekova koji se metabolišu preko CYP450. Efekti na CYP450 mogu da se održavaju nedeljama nakon terapije.</p>	<p>Panel ne preporučuje upotrebu tocilizumaba za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (BI). Može da maskira znake akutne inflamacije ili infekcije (npr, suprimira povišenu temperaturu i CRP) SC formulacija nije namenjena za IV primenu. Spisak dostupnih kliničkih studija: Tocilizumab</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Interleukin-6 Monoklonsko Antitelo 					
Siltuximab	<p>Siltuximab 11 mg/kg IV tokom 1h svake tri nedelje za multicentričnu Castleman-ovu bolest²¹ Doziranje i dužina primene nepoznati za COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzione reakcije • Reakcije preosetljivosti • GIT perforacije • Neutropenija • Hipertenzija • Vrtoglavica • Osip • Svrab • Hiperurikemija 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiti reakcije preosetljivosti • Pratiti infuzione reakcije • Neutrofili 	<p>Povišen IL-6 može da snizi CYP enzime; Upotreba siltuximab-a može da dovede do povišenog metabolizma lekova koji se metabolišu preko CYP450. Efekti na CYP450 mogu da se održavaju nedeljama nakon terapije.</p>	<p>Panel ne preporučuje upotrebu siltuximab-a za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (BI). Može da maskira znake akutne inflamacije ili infekcije (npr, suprimira povišenu temperaturu i CRP) Spisak dostupnih kliničkih studija: Siltuximab</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitori kinaze 					

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
<ul style="list-style-type: none"> • Bruton-ovi Tirozin Kinazni Inhibitori 					
Acalabrutinib	Doze za FDA-odobrene indikacije: Acalabrutinib 100 mg PO na 12h Doza i trajanje terapije za COVID-19 nisu poznati	<ul style="list-style-type: none"> • Krvarenje • Citopenije (neutropenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija) • Atrijalna fibrilacija i flater • Infekcija • Glavobolja • Dijareja • Zamor • Mijalgija 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Simptomi i znaci krvarenja (naročito kad se daje zajedno sa antikoagulantnom ili antitrombotičnom terapijom) • Pratiti zbog srčanih aritmija • Pratiti zbog novih infekcija 	Izbegavati istovremenu upotrebu jakih CYP3A inhibitora ili induktora. Može biti neophodno smanjenje doze sa umerenim CYP3A4 inhibitorima. Izbegavati istovremenu upotrebu sa PPI. Antagonisti H2 receptora treba da se daju 2h posle acalabrutinib-a.	Panel ne preporučuje upotrebu BTK inhibitora za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (AIII). Izbegavati upotrebu kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem jetre. Pacijenti sa pridruženim kardiološkim faktorima rizika, hipertenzijom ili akutnom infekcijom mogu da imaju predispoziciju za atrijalnu fibrilaciju. Spisak dostupnih kliničkih studija: Acalabrutinib
Ibrutinib	Doza za FDA-odobrene indikacije: Ibrutinib 420 mg ili 560 mg PO jednom dnevno Doza i dužina lečenja su nepoznati za COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Krvarenje • Srčane aritmije • Ozbiljne infekcije • Citopenije (trombocitopenija, neutropenija, anemija) • Hipertenzija • Dijareja • Bol u kostima i mišićima • Osip 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Krvni pritisak • Znaci i simptomi krvarenja (posebno ako se daje zajedno sa antikoagulantnom ili antitrombotičnom terapijom) • Pratiti pojavu srčanih aritmija • Pratiti pojavu novih infekcija 	Izbegavati upotrebu zajedno sa jakim CYP3A inhibitorima ili induktorima. Može biti neophodno smanjenje doze sa umerenim CYP3A4 inhibitorima.	Panel ne preporučuje upotrebu BTK inhibitora za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (AIII). Izbegavati kod pacijenata sa ozbiljnim inicijalnim oštećenjem jetre. Neophodno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem jetre.

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde navedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interakcije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
					Pacijenti sa prethodnim kardiološkim faktorim rizika, hipertenzijom ili akutnim infekcijama mogu da imaju predispoziciju za srčane aritmije. Spisak dostupnih kliničkih studija: Ibrutinib
Zanubrutinib	Doza za FDA-odobrene indikacije: Zanubrutinib 160 mg PO dva puta dnevno ili 320 mg PO jednom dnevno Doza i dužina lečenja su nepoznati za COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Krvarenje • Citopenije (neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija) • Atrijalna fibrilacija i flater • Infekcija • Osip • Modrice • Dijareja • Kašalj • Bol u mišićima i kostima 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Simptomi i znaci krvarenja • Pratiti pojavu srčanih aritmija • Pratiti pojavu novih infekcija 	Izbegavati istovremenu upotrebu sa umerenim ili jakim CYP3A induktorima. Neophodna je redukcija doze sa umerenim i jakim CYP3A4 inhibitorima.	Panel ne preporučuje upotrebu BTK inhibitora za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (AIII). Neophodna je redukcija doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. Spisak dostupnih kliničkih studija: Zanubrutinib
<ul style="list-style-type: none"> • Janus Kinase Inhibitors 					
Baricitinib ²²	Za Reumatoidni Artritis: Baricitinib 2 mg PO jednom dnevno Doze za COVID-19 u kliničkim studijama: Baricitinib 2-4 mg PO jednom dnevno 7-14 dana	<ul style="list-style-type: none"> • Limfom i drugi maligniteti • Tromboze • GIT perforacije • Promene limfocita, neutrofila, hemoglobina, jetrinih enzima povezani sa lečenjem • Herpes simplex • Herpes zoster 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Bubrežna funkcija • Enzimi jetre • Pratiti pojavu novih infekcija 	Preporučuje se prilagođavanje doze kada se primenjuje zajedno sa jakim OAT3 inhibitorom.	Panel ne preporučuje upotrebu JAK inhibitora za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (AIII). Baricitinib se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre ili bubrega. Spisak dostupnih kliničkih studija: Baricitinib

Aneks

Ime leka	Način doziranja <i>Nema odobrenih doza za lečenje COVID-19. Ovde na- vedene doze su za odobrene indikacije ili iz iskustva iz kliničkih studija.</i>	Neželjena dejstva	Parametri koji se prate	Potencijalne interak- cije između lekova	Preporuke panela, komentari, i linkovi kliničkih studija
Ruxolitinib	Doze za FDA-odobrene indikacije idu od ruxolitinib 5 mg PO dva puta dnevno do 20 mg PO dva puta dnevno. Doze u kliničkim studijama za COVID-19 idu od ruxolitinib 5 mg PO dva puta dnevno do 20 mg PO dva puta dnevno, tokom 14 dana.	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija • Anemija • Neutropenija • Povišeni enzimi jetre • Rizik od infekcije • Vrtoglavice • Glavobolje • Dijareja • Povišena keratin fosfokinaza • Herpes zoster 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Enzimi jetre • Pratiti pojavu novih infekcija 	Neophodno je prilagođavanje doze kad se primenjuje sa jakim CYP3A4 inhibitorima. Izbegavati upotrebu sa flukonazolom u dozi >200 mg.	Panel ne preporučuje upotrebu JAK inhibitora za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (AIII). Može biti potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrega ili jetre ili sa trombocitopenijom. Spisak dostupnih kliničkih studija: Ruxolitinib
Tofacitinib	Doze za FDA-odobrene indikacije: Tofacitinib 5 mg PO dva puta dnevno (reumatoidni i psorijatični artritis) Tofacitinib 10 mg PO dva puta dnevno (ulcerozni kolitis) Doza i dužina lečenja su nepoznati za COVID-19; u planu su kliničke studije (planned COVID-19 clinical trial) će evaluirati tofacitinib 10 mg dva puta dnevno 14 dana.	<ul style="list-style-type: none"> • Trombotični događaji (plućna embolija, duboka venska tromboza, arterijska tromboza) • Anemija • Rizik od infekcije • GIT perforacije • Dijareja • Glavobolja • Reaktivacija Herpes zoster • Povišeni lipidi • Povišeni enzimi jetre • Limfom i drugi maligniteti 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvna slika sa leukocitarnom formulom • Enzimi jetre • Pratiti pojavu novih infekcija 	Neophodno je prilagođavanje doze kad se primenjuje sa jakim CYP3A4 inhibitorima, ili kad se koristi sa umerenim CYP3A4 inhibitorima i zajedno sa jakim CYP2C19 inhibitorima. Izbegavati žive vakcine.	Panel ne preporučuje upotrebu JAK inhibitora za lečenje COVID-19, osim u kliničkim studijama (AIII). Izbegavati upotrebu kod pacijenata sa apsolutnim brojem limfocita <500 ćel/mm ³ , apsolutnim brojem neutrofila <1,000 ćel/mm ³ , ili Hgb <9 gr/dL. Može biti potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Spisak dostupnih kliničkih studija: Tofacitinib

Table 3. Ivermectin: Selected Clinical Data

Last Updated: February 11, 2021

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
Ivermectin Versus Ivermectin Plus Doxycycline Versus Placebo for Treatment of COVID-19¹			
<p>Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of hospitalized adults in Dhaka, Bangladesh (n = 72)</p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aged 18–65 years • Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection with fever, cough, or sore throat • Admitted to hospital within previous 7 days <p>Key Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronic cardiac, renal, or liver disease <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVM 12 mg PO once daily for 5 days • Single dose of IVM 12 mg PO plus DOX 200 mg PO on Day 1, then DOX 100 mg every 12 hours for 4 days • Placebo <p>Primary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to virologic clearance, measured by obtaining an NP swab for SARS-CoV-2 PCR on Days 3, 7, and 14, then weekly until PCR result was negative • Resolution of fever and cough within 7 days 	<p>Number of Participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVM (n = 24; 2 withdrew), IVM plus DOX (n = 24; 1 withdrew), and placebo (n = 24; 1 withdrew) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age was 42 years. • 54% of participants were female. • Mean time from symptom onset to assessment was 3.83 days. • No patients required supplemental oxygen. <p>Primary Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shorter mean time to virologic clearance with IVM than placebo (9.7 days vs. 12.7 days; $P = 0.02$), but not with IVM plus DOX (11.5 days; $P = 0.27$). • Rates of virologic clearance were greater in IVM arm at Day 7 (HR 4.1; 95% CI, 1.1–14.7; $P = 0.03$) and at Day 14 (HR 2.7; 95% CI, 1.2–6.0; $P = 0.02$) compared to placebo, but not in the IVM plus DOX arm (HR 2.3; 95% CI, 0.6–9.0; $P = 0.22$ and HR 1.7; 95% CI, 0.8–4.0; $P = 0.19$). • No statistically significant difference in time to resolution of fever, cough, or sore throat between IVM and placebo arms ($P = 0.35$, $P = 0.18$, and $P = 0.35$, respectively) or IVM plus DOX and placebo arms ($P = 0.09$, $P = 0.23$, and $P = 0.09$, respectively). <p>Other Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean values of CRP, LDH, procalcitonin, and ferritin declined in all arms from baseline to Day 7, but there were no between-arm comparisons of the changes. • No between-arm differences in duration of hospitalization ($P = 0.93$). • No SAEs recorded. 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Small sample size • Not clear whether both IVM and DOX placebos were used. • Patients with chronic diseases were excluded. • Disease appears to have been mild in all participants; thus, the reason for hospitalization is unclear. • Absolute changes in inflammatory markers are not presented but were reportedly significant. • PCR results are not a validated surrogate marker for clinical efficacy. <p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 5-day course of IVM resulted in faster virologic clearance than placebo, but not a faster time to resolution of symptoms (fever, cough, and sore throat). Because time to virologic clearance is not a validated surrogate marker for clinical efficacy, the clinical efficacy of IVM is unknown.

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
Ivermectin Versus Placebo for Outpatients With Mild COVID-19²			
Open-label RCT of adult outpatients in Lahore, Pakistan (n = 50)	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2 PCR positive ● Mild disease <p>Key Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Severe symptoms likely related to cytokine storm ● Malignancy, chronic kidney disease, or cirrhosis ● Pregnancy <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVM 12 mg PO immediately, followed by 12 mg doses at 12 and 24 hours, plus symptomatic treatment ● Symptomatic treatment <p>Primary Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Symptoms reported on Day 7. Patients were stratified as asymptomatic or symptomatic. 	<p>Number of Participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVM (n = 25) and control (n = 25) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mean age was 40.6 years. ● 62% of participants were male. ● 40% of participants had diabetes, 30% were smokers, 26% had hypertension, 8% had cardiovascular disease, and 12% had obesity. <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Proportion of asymptomatic patients at Day 7 was similar in IVM and control arms (64% vs. 60%; $P = 0.500$). ● AEs were attributed to IVM in 8 patients (32%). 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Small sample size ● Open-label study ● Authors reported the proportions of participants with certain symptoms and comorbidities but did not provide objective assessment of disease severity. This precludes the ability to compare outcomes between arms. ● Study classified outcomes at Day 7 as “symptomatic” and “asymptomatic,” but did not account for symptom worsening or improvement. <p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVM showed no effect on symptom resolution in patients with mild COVID-19.
Ivermectin Plus Doxycycline Versus Hydroxychloroquine Plus Azithromycin for Asymptomatic Patients and Patients with Mild to Moderate COVID-19³			
RCT of outpatients with SARS-CoV-2 infection with or without symptoms in Bangladesh (n = 116) <i>This is a preliminary report that has not yet been peer reviewed.</i>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by RT-PCR ● SpO₂ ≥95% ● Normal or near-normal CXR ● No unstable comorbidities <p>Interventions</p> <p><i>Group A:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● A single dose of IVM 200 µg/kg plus DOX 100 mg twice daily for 10 days <p><i>Group B:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● HCQ 400 mg on Day 1, then HCQ 200 mg twice daily for 9 days plus AZM 500 mg once daily for 5 days 	<p>Number of Participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Group A (n = 60) and Group B (n = 56) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mean age was 33.9 years. ● 72% of participants were male. ● 91 of 116 participants (78.5%) were symptomatic. <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● In Group A, PCR became negative in 60 of 60 patients (100%). Mean time to negative PCR result was 8.93 days (range 8–13 days). ● In Group B, PCR became negative in 54 of 56 patients (96.4%). Mean time to negative PCR result was 9.33 days (range 5–15 days). ● Difference between groups in time from recovery to negative PCR result was not statistically significant ($P = 0.2314$). 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Small sample size ● Open-label study ● No SOC alone group ● Study enrolled young patients without major risk factors for disease progression. ● None of the comparative outcome measures were statistically significant.

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
	<p>Primary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to negative PCR result. Asymptomatic patients were tested starting on Day 5, then every other day until a negative result occurred. Symptomatic patients were tested on their second symptom-free day, then every other day until a negative result occurred. • Time to resolution of symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> • In a subgroup analysis of patients who were symptomatic at baseline, the mean durations to negative PCR for Groups A and B were 9.06 days and 9.74 days, respectively ($P = 0.0714$). • In the subgroup analysis, the mean symptom recovery durations for Groups A and B were 5.93 days (range 5–10 days) and 6.99 days (range 4–12 days), respectively ($P = 0.071$). • Patients receiving IVM plus DOX had fewer AEs than those receiving HCQ plus AZM (31.7% vs. 46.4%) in the subgroup analysis. 	<p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In this small study with a young population, the authors suggested that IVM plus DOX was superior to HCQ plus AZM despite no statistically significant difference in time from recovery to negative PCR result and symptom recovery between patients who received IVM plus DOX and those who received HCQ plus AZM.
Effect of Early Treatment With Ivermectin Versus Placebo on Viral Load, Symptoms, and Humoral Response in Patients With Mild COVID-19⁴			
<p>A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial in Spain ($n = 24$)</p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection • ≤ 72 hours of symptoms • No risk factors for severe disease or COVID-19 pneumonia <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single dose of IVM 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ • Nonmatching placebo tablet administered by a nurse who did not participate in the patient's care <p>Primary Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive SARS-CoV-2 PCR result from an NP swab at Day 7 post-treatment 	<p>Number of Participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVM ($n = 12$) and placebo ($n = 12$) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age was 26 years (range 18–54 years). • 50% of participants were male. • All participants had symptoms at baseline; 70% had headache, 66% had fever, 58% had malaise, and 25% had cough. • Median onset of symptoms was 24 hours in IVM arm and 48 hours in placebo arm. <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At Day 7, 12 patients (100%) in both groups had a positive PCR (for gene N), and 11 of 12 who received IVM (92%) and 12 of 12 who received placebo (100%) had a positive PCR (for gene E); $P = 1.0$ for both comparisons. • In a post hoc analysis, the authors reported fewer patient-days of cough and anosmia in the IVM-treated patients, but no differences in the patient-days for fever, general malaise, headache, and nasal congestion. 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Small sample size • PCR is not a validated surrogate marker for clinical efficacy. • PCR cycle threshold values were higher for patients who received IVM than those who received placebo at some time points, but these comparisons are not statistically significant. • Symptom results were not a prespecified outcome and are of unclear statistical and clinical significance. <p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who received IVM showed no difference in viral clearance compared to those who received placebo. • The small sample size and large number of comparisons make it difficult to assess the clinical efficacy of IVM in this population.
Ivermectin Plus Doxycycline Plus Standard Therapy Versus Standard Therapy Alone in Patients With Mild to Moderate COVID-19⁵			

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
<p>Randomized, unblinded, single-center study of patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in Baghdad, Iran (n = 140)</p> <p><i>This is a preliminary report that has not yet been peer reviewed.</i></p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Diagnosis by clinical, radiological, and PCR testing •Outpatients had mild or moderate COVID-19, while inpatients had severe and critical COVID-19. <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> •IVM 200 µg/kg PO daily for 2 days. If patient required more time to recover, a third dose was given 7 days after the first dose, plus DOX 100 mg twice daily for 5–10 days plus standard therapy (based on clinical condition). •Standard therapy was based on clinical condition and included AZM, acetaminophen, vitamin C, zinc, vitamin D3, dexamethasone 6 mg daily or methylprednisolone 40 mg twice daily if needed, and oxygen or mechanical ventilation if needed. •All critically ill patients were assigned to receive IVM plus DOX. 	<p>Number of Participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> •IVM plus DOX plus standard therapy (n = 70) and standard therapy alone (n = 70) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Median age was 50 years in IVM arm and 47 years in standard therapy arm. •50% of patients were male in IVM arm and 53% were male in standard therapy arm. •In IVM arm, 48 patients had mild or moderate COVID-19, 11 had severe COVID-19, and 11 had critical COVID-19. •In standard therapy arm, 48 patients had mild or moderate COVID-19, 22 had severe COVID-19, and no patients had critical COVID-19. <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mean recovery time in IVM arm was 10.1 days (SD 5.3 days) vs. 17.9 days (SD 6.8 days) for standard therapy arm ($P < 0.0001$). This result was only significant for those with mild to moderate disease. •Disease progression occurred in 3 of 70 patients (4.3%) in IVM arm and 7 of 70 (10.0%) in standard therapy arm ($P = 0.19$) •2 of 70 patients (2.85%) in IVM arm and 6 of 70 (8.57%) in standard therapy arm died ($P = 0.14$) 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Not blinded •Patient deaths prevent an accurate comparison of mean recovery time between arms in this study, and the authors did not account for competing mortality risks. •Relies heavily on post hoc subgroup comparisons. •Substantial imbalance in disease severity at baseline •Authors noted that critical patients were not assigned to standard therapy arm; thus, the arms were not truly randomized. •Unclear how many patients required corticosteroids. <p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> •IVM may shorten the time to recovery for patients with mild or moderate disease, but the lack of control for competing mortality causes in the study limits the ability to interpret the results.
Efficacy and Safety of Ivermectin Versus Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19⁶			
<p>Multicenter RCT that compared the use of IVM and HCQ in patients with mild, moderate, or severe COVID-19 in hospital settings (n = 400)</p> <p><i>This is a preliminary report that has not yet been peer reviewed.</i></p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Positive RT-PCR result •Mild, moderate, or severe cases of COVID-19 <p>Key Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Contraindications for HCQ •Critical cases of COVID-19 •Chronic kidney, liver, or heart disease 	<p>Number of Participants</p> <ul style="list-style-type: none"> •All 4 arms (n = 100 in each arm) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mean age was 53.8–59.6 years. •67% to 72% of patients were male. •Fatigue and dyspnea reported in 36% to 38% of patients with mild or moderate disease and 86% to 88% of those with severe disease. 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Unclear whether the study team and patients were blinded. •The role of SOC therapy in clinical and laboratory responses is unknown. •Cannot rule out potential harm from HCQ. It is unknown whether using AZM plus HCQ could have led to worse outcomes. •No SOC alone group •Laboratory results are only reported after 1 week of treatment. Length of follow up for clinical outcomes and mortality is unclear.

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
	<p>Interventions</p> <p><i>All Patients:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● SOC, which included AZM 500 mg once daily for 6 days, vitamin C 1 gm once daily, zinc 50 mg once daily, lactoferrin 100 mg twice daily, acetylcysteine 200 mg 3 times daily, prophylactic or therapeutic anticoagulation if D-dimer >1,000, and paracetamol as needed. <p><i>Group 1 (Mild or Moderate) and Group 3 (Severe):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVM 400 µg/kg once daily for 4 days (maximum of IVM 24 mg per day) <p><i>Group 2 (Mild or Moderate) and Group 4 (Severe):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● HCQ 400 mg every 12 hours on Day 1, then HCQ 200 mg every 12 hours for 5 days <p>Primary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Clinical laboratory improvement and/or 2 consecutive negative PCR results ≥48 hours apart ● Length of hospital stay 	<p>Primary Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● In those with mild or moderate disease, patients who received IVM had significant differences in improvement compared to those who received HCQ (99% vs. 74%), progression of disease (1% vs. 22%), death (0% vs. 4%), and mean number of hospital days (5±1 vs. 15±8) ($P < 0.001$ for all parameters except death). ● For those with severe disease, patients who received IVM had significant differences compared to those who received HCQ in improvement (94% vs. 50%), progression of disease (4% vs. 30%), death (2% vs. 20%), and mean number of hospital days (6±8 vs. 18±8) ($P < 0.001$ for all parameters). ● For all patients, those treated with IVM had significant improvement in TLC, CRP, ferritin, D-dimer, and RT-PCR conversion days by Week 1 ($P < 0.001$) compared to those who received HCQ. ● In addition to the markers listed above, patients with severe disease showed greater improvement in hemoglobin in IVM arm than in HCQ arm. 	<p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Compared to those who received HCQ, IVM recipients had improved inflammatory markers and time to RT-PCR conversion after 1 week. Improvement in clinical status and decreased mortality was also observed in the IVM arm
Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19⁷			
<p>Multicenter, randomized, open-label, blinded trial of hospitalized adults with mild to moderate COVID-19 (n = 45)</p> <p><i>This is a preliminary report that has not yet been peer-reviewed.</i></p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection ● Hospitalized with WHO Stage 3 to 5 COVID-19 ● ≤5 days of symptoms <p>Key Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Use of any agent with potential anti-SARS-CoV-2 activity or immunomodulators prior to enrollment ● Poorly controlled comorbidities 	<p>Number of Participants</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVM (n = 30) and SOC (n = 15) ● After excluding patients with poor sample quality, those without a detectable VL at baseline, and those who withdrew, 32 patients (20 IVM, 12 SOC) were included in the viral efficacy analysis population. <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mean age was 40.9 years ± 12.5 years. ● 56% of patients were male. 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Small sample size ● No clinical response data reported. ● The C_{max} level of 160 ng/mL used in the analysis appears to be arbitrary.

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
	<p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVM 600 µg/kg once daily plus SOC for 5 days ● SOC for 5 days <p>Primary Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● VL reduction at Day 5. VL was quantified by NP swab at baseline, then at 24, 48, and 72 hours and Day 5. <p>PK Sampling:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Performed 4 hours after dose on Days 1, 2, 3, 5, and 7 to assess elimination 	<p>Primary Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nonstatistically significant difference in baseline VL between arms. The baseline median VL was 3.74 log₁₀ copies/mL (range 2.8–5.79) in IVM arm and 5.59 log₁₀ copies/mL in SOC arm ($P = 0.08$). ● By Day 5, a similar magnitude of viral reduction was seen in both arms. <p>Other Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A significant positive correlation was found after analysis of mean plasma IVM concentration in relation to VL reduction. Participants with higher IVM concentrations had greater reductions in VL ($r = 0.44$; $P < 0.04$). This correlation was stronger when reduction in VL was related to the IVM exposure corrected by baseline VL ($r = 0.60$; $P < 0.004$). ● Treated patients were divided into 2 groups based on IVM C_{max}: IVM >160 ng/mL (median of 202 ng/mL) and ≤160 ng/mL (median of 109 ng/mL). <ul style="list-style-type: none"> ○ Median percentage of VL reduction by C_{max} concentration vs. control ($P = 0.0096$) was 72% (IQR 59% to 77%) in >160 ng/mL group ($n = 9$), 40% (IQR 21% to 46%) in ≤160 ng/mL group ($n = 11$), and 42% (IQR 31% to 73%) in SOC arm. ○ Median viral decay rate ($P = 0.041$) was 0.64 d⁻¹ in >160 ng/mL group, 0.14 d⁻¹ in ≤160 ng/mL group, and 0.13 d⁻¹ in SOC arm. ● Percentages of AEs were similar between the arms (43% in IVM arm, 33% in SOC arm), and AEs were mostly mild. No correlation was found between IVM concentration and the occurrence of AEs. 	<p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Concentration-dependent virologic response was seen using a higher-than-usual dose of IVM (600 µg/kg vs. 200 or 400 µg/kg once daily), with minimal associated toxicities. ● The study results showed large interpatient variation of IVM C_{max}. Larger sample sizes are needed to further assess the safety and efficacy of using higher doses of IVM to treat COVID-19.
Ivermectin as Adjunctive Therapy to Hospitalized Patients With COVID-19⁸			
<p>Randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter Phase 2 clinical trial of hospitalized adults with mild to severe SARS-CoV-2 infection in 5 facilities in Iran ($n = 180$) <i>This is a preliminary report that has not yet been peer-reviewed.</i></p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Symptoms suggestive of COVID-19 pneumonia, with chest CT compatible with mild to severe COVID-19 or positive RT-PCR result for SARS-CoV-2 	<p>Primary Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Durations of hypoxemia ($P = 0.025$) and hospitalization ($P = 0.006$) were shorter in the IVM arms compared to placebo arm, and mortality was lower in the IVM arms ($P = 0.001$). 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Small study ● Power estimation is confusing. ● Mortality was not listed as the primary or secondary outcome. ● It is unclear whether IVM patients also received HCQ.

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
	<p>Key Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Severe immunosuppression, malignancy, or chronic kidney disease ● Pregnancy <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HCQ 200 mg/kg twice daily alone as SOC (standard arm) ● SOC plus 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo ○ Single dose of IVM 200 µg/kg ○ IVM 200 µg/kg on Days 1, 3, and 5 ○ Single dose of IVM 400 µg/kg ○ IVM 400 µg/kg on Day 1, then IVM 200 µg/kg on Days 3 and 5 <p>Primary Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Clinical recovery within 45 days of enrollment (defined as normal temp, respiratory rate, and SpO₂ >94% for 24 hours) 	<p>Results</p> <ul style="list-style-type: none"> ● There was no difference in number of days of tachypnea ($P = 0.584$) or return to normal temperature ($P = 0.102$). ● Significant differences in change from baseline to Day 5 in absolute lymphocyte count, platelet count, erythrocyte sedimentation rate, and CRP. ● Higher mortality was reported in standard and placebo arm than IVM arms. 	<p>Limitations and Interpretation</p> <ul style="list-style-type: none"> ● It is unclear whether the between-group comparisons are between combined IVM group and placebo plus SOC. ● Participants were stratified by disease severity based on CT findings. These categorizations are unclear and were not taken into account in outcome comparisons. ● The post hoc grouping of randomized arms raises risk of false positive findings. <p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVM appeared to improve laboratory outcomes and some clinical outcomes (shorter duration of hypoxemia and hospitalization) and lowered mortality. ● The small size of the study, the unclear treatment arm assignments, and the lack of accounting of disease severity at baseline make it difficult to draw conclusions about the efficacy of using IVM to treat patients with mild COVID-19.
Retrospective Analysis of Ivermectin in Hospitalized Patients With COVID-19⁹			
<p>Retrospective analysis of consecutive patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection who were admitted to 4 Florida hospitals (n = 276)</p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Positive NP swab with SARS-CoV-2 RNA <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Single dose of IVM 200 µg/kg, repeated on Day 7 at the doctors' discretion; 90% percent of patients also received HCQ. ● Usual care: 97% of patients received HCQ and most also received AZM. <p>Primary Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● All-cause, in-hospital mortality 	<p>Number of Participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVM (n = 173; 160 participants received a single dose, 13 participants received a second dose) and usual care (n = 103) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mean age was 60.2 years in IVM arm and 58.6 years in the usual care arm. ● 51.4% of patients were male in IVM arm and 58.8% were male in usual care arm. ● 56.6% of patients were Black in IVM arm and 51.4% were Black in usual care arm. 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Not randomized ● Little to no information on oxygen saturation or radiographic findings ● Timing of therapeutic interventions was not standardized. ● Ventilation and hospitalization duration analyses do not appear to account for death as a competing risk. ● No virologic assessments were performed.

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
		<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality was lower in IVM arm than in usual care arm (OR 0.27; 95% CI, 0.09–0.80; $P = 0.03$); the benefit appeared to be limited to the subgroup of patients with severe disease. • No difference in median length of hospital stay between arms (7 days for both) or proportion of mechanically ventilated patients who were successfully extubated (36% in IVM arm vs. 15% in usual care arm; $P = 0.07$). 	<p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVM use was associated with lower mortality than usual care. However, the limitations of this retrospective analysis make it difficult to draw conclusions about the efficacy of using IVM to treat patients with COVID-19.
Observational Study on the Effectiveness of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Ivermectin Among Hospitalized Patients With COVID-19¹⁰			
<p>Retrospective cohort study of hospitalized adults with COVID-19 in Peru ($n = 5,683$) <i>This is a preliminary report that has not yet been peer-reviewed.</i></p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aged ≥ 18 years • Symptomatic • Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection • No life-threatening illness at admission <p>Key Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Required oxygen at admission • Use of tocilizumab, LPV/RTV, or RDV <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • One of the following interventions administered within 48 hours of admission: <ul style="list-style-type: none"> ○ HCQ or CQ alone ○ IVM alone ○ AZM alone ○ HCQ or CQ plus AZM ○ IVM plus AZM ○ SOC (e.g., supportive care, antipyretics, hydration) <p>Primary Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality <p>Secondary Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality and/or transfer to ICU 	<p>Number of Participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCQ or CQ alone ($n = 200$), IVM alone ($n = 203$), AZM alone ($n = 1,600$), HCQ or CQ plus AZM ($n = 692$), IVM plus AZM ($n = 358$), and SOC ($n = 2,630$) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 63% of patients were male. • Mean age was 59.4 years (range 18–104 years). • All patients had mild or moderate disease. <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median follow-up time was 7 days. Mortality rate was 18.9% at the end of follow up. • IVM alone was associated with increased risk of death and/or ICU transfer compared to SOC (wHR 1.58; 95% CI, 1.11–2.25). • IVM plus AZM did not have an effect on deaths or any secondary outcomes (all-cause death and/or ICU transfer, all-cause death and/or oxygen prescription) compared to SOC. • HCQ or CQ plus AZM was associated with a higher risk of death (wHR 1.84; 95% CI, 1.12–3.02), death and/or ICU transfer (wHR 1.49; 95% CI, 1.01–2.19), and death and/or oxygen prescription (wHR 1.70; 95% CI, 1.07–2.69) compared to SOC. 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not randomized • Unclear whether all patients received IVM or other medications according to Peruvian guidelines referred to in the manuscript. • Dosing and timing of administration are unclear. <p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compared to SOC, IVM alone was associated with increased risk of death and/or ICU admission. Using IVM in combination with AZM was not associated with effects on mortality, ICU transfer, or oxygen prescription compared to SOC.
Retrospective Study of Ivermectin Versus Standard of Care in Patients With COVID-19¹¹			

Study Design	Methods	Results	Limitations and Interpretation
<p>Retrospective study of consecutive adult patients hospitalized in Bangladesh with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (n = 248)</p>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aged ≥ 18 years • Positive NP swab with SARS-CoV-2 RNA • “Free from any other serious pathological conditions” <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single dose of IVM 12 mg within 24 hours of hospital admission • SOC <p>Primary Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified 	<p>Number of Participants</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVM (n = 115) and SOC (n = 133) <p>Participant Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median age in IVM arm was 34 years; 70% of participants were male. • Median age in SOC arm was 35 years; 52% of participants were male. • All participants had mild or moderate disease. • 12% of participants had hypertension in both arms. • 17% of participants in IVM arm and 12% in SOC arm had diabetes mellitus. <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fewer patients in IVM arm had evidence of disease progression compared to SOC arm ($P < 0.001$): moderate respiratory distress (2.6% vs. 15.8%), pneumonia (0% vs. 9.8%), ischemic stroke (0% vs. 1.5%). • Fewer patients in IVM arm required intensive care management compared to SOC arm (0.9% vs. 8.8%; $P < 0.001$). • Fewer patients in IVM arm required antibiotic therapy (15.7% vs. 60.2%; $P < 0.001$) or supplemental oxygen (9.6% vs. 45.9%; $P < 0.001$) compared to SOC arm. • Shorter median duration of viral clearance in IVM arm compared to SOC arm (4 vs. 15 days; $P < 0.001$). • Shorter median duration of hospital stay in IVM arm compared to SOC arm (9 vs. 15 days; $P < 0.001$) • Lower mortality in IVM arm compared to SOC arm (0.9% vs. 6.8%; $P < 0.05$) 	<p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not randomized • Disease severity at admission was reported as mild or moderate, but 12% of patients in IVM arm and 9% in SOC arm had $SpO_2 < 94\%$ • Even though only 10% of patients developed pneumonia, 60% received antibiotics. • Possibility of harm from concomitant medications <p>Interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compared to SOC, IVM use was associated with faster rates of viral clearance and better clinical outcomes, including shorter hospital stay and lower mortality.
<p>Key: AE = adverse event; AZM = azithromycin; C_{max} = maximum concentration; CQ = chloroquine; CRP = C-reactive protein; CT = computed tomography; CXR = chest X-ray; DOX = doxycycline; HCQ = hydroxychloroquine; ICU = intensive care unit; IVM = ivermectin; LDH = lactose dehydrogenase; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; NP = nasopharyngeal; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PCR = polymerase chain reaction; PK = pharmacokinetic; PO = orally; r = correlation coefficient; RCT = randomized controlled trial; RDV = remdesivir; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAE = severe adverse event; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SD = standard deviation; SOC = standard of care; SpO_2 = oxygen saturation; TLC = total lymphocyte count; VL = viral load; WHO = World Health Organization; wHR = weighted hazard ratio</p>			