

Tornerà il futuro di una volta?

La “nuova normalità” al tempo del COVID-19

COVID-19, la malattia causata dal virus SARS-CoV-2 (più noto come *coronavirus*), ha fatto la propria irruzione in Italia a febbraio 2020. Sia l'una che l'altro erano probabilmente presenti da tempo - non riconosciuti, talora ignorati - nel nostro paese.

Con la fine del *lockdown* avviato il 9 marzo scorso, entriamo ora in una nuova fase ed una *nuova normalità*, la normalità COVID-19.

In questa *nuova normalità*, la gran parte delle persone deve tornare a vivere in un contesto sociale (per lavorare, produrre, svagarsi) e allo stesso tempo deve difendersi dal virus. Questo comporta la necessità di convivere con SARS-CoV-2 e di cambiare - talora radicalmente, in tutti i casi velocemente - modalità di lavoro, di movimento, abitudini, stili di vita. Conosciamo la data di inizio della *nuova normalità*, 4 maggio 2020. Nessuno al momento è in grado di prevedere se e quando il futuro tornerà ad essere quello di una volta.

In questa situazione, ancora di incertezza, le domande alle quali è difficile rispondere sono tante.

Come sarà la nuova normalità COVID-19? Fino a quando durerà? A che punto è la ricerca del vaccino e delle terapie? In quanto tempo sarà disponibile la vaccinazione in Italia? Come e per chi?

Altre domande si aggiungeranno progressivamente, ad alcune si può cominciare a dare una risposta, seppur preliminare ed incompleta, ma sempre basata su prove e fatti documentati e verificati.

La *nuova normalità* durerà fino a quando non sarà disponibile la vaccinazione SARS-CoV-2 o si svilupperà una situazione di *immunità di gregge*. Caratteristiche e rigore di tale situazione dipenderanno inoltre dalla possibilità di trattare e curare i pazienti che sviluppano la malattia.

Vaccino e vaccinazione: quando? Come?

È in atto una corsa senza precedenti per identificare e sviluppare un vaccino efficace e sicuro, in grado di rendere immuni le persone nei confronti di SARS-CoV-2 per un periodo sufficientemente lungo (almeno un anno).

A maggio 2020, lo scenario globale della ricerca sul vaccino comprende 115 vaccini candidati¹, nella gran parte dei casi in fase di sviluppo in laboratorio. Da marzo 2020 sono stati avviati i primi test sull'uomo di 11 candidati vaccini, tra i quali mRNA-1273 di *Moderna* (USA), BNT162 di *Biontech* (Germania), ChAdOx1 nCoV-19 di *The Jenner Institute Laboratories* (UK).

Si tratta di 6 vaccini in sviluppo in Cina, 2 negli USA e uno ciascuno in UK, Canada, Germania.

Altri gruppi di ricerca hanno anticipato piani per avviare *test* sull'uomo nel 2020, tra i quali *ReiThera* di *ReiThera*, *Leukocare*, *Univercells* (Italia, Germania, Belgio). In gran parte dei casi si tratta di piccole aziende o gruppi di ricerca universitari, con scarsa esperienza nella progettazione completa di vaccini e con limitate capacità di sostenere costi di sperimentazione clinica avanzata e di produzione. Entrambi sono ostacoli insormontabili senza una *partnership* con società farmaceutiche multinazionali, come ad esempio l'accordo su *ChAdOx1 nCoV-19* tra *The Jenner Institute Laboratories* ed *AstraZeneca*².

Le criticità maggiori di questa corsa al vaccino sono rappresentate dal tempo per ottenere il vaccino e dal tempo per completare la vaccinazione della popolazione.

Secondo il Dipartimento della Salute e Sanità degli USA, un primo vaccino (mRNA-1273, *Moderna*) potrà essere disponibile negli USA per un uso di emergenza all'inizio del 2021 e prodotto al termine dei *test* sull'uomo in quantità di 300 milioni di dosi all'anno³.

In circostanze normali, la maggior parte dei programmi di sviluppo del vaccino può richiedere fino a 10 - 15 anni, quasi mai meno di 5. Pur in presenza di processi e procedure accelerati al massimo e per quanto possibile svolti in parallelo, oggi si stima che siano necessari non meno di 12 -18 mesi per completare lo sviluppo di un vaccino SARS-CoV-2 sufficientemente efficace e sicuro per procedere alla sua produzione di massa. La condizione necessaria da assicurare per un vaccino destinato a miliardi di persone è la sicurezza, la cui dimostrazione richiede l'intervento su una

popolazione sufficientemente ampia e per un periodo di osservazione sufficientemente lungo. Vaccini testati su pochi soggetti per un periodo limitato possono eventualmente essere utilizzati in situazione di emergenza, non per la immunizzazione di massa della popolazione.

Per il proprio candidato vaccino, *The Jenner Institute Laboratories* conferma in 12-18 mesi la stima (ottimistica) del tempo di sviluppo dei processi di produzione del vaccino su ampia scala, dei test preclinici negli animali e la valutazione del vaccino nella sperimentazione clinica⁴. La società ritiene che utilizzando una tecnologia di piattaforma, ovvero un sistema di somministrazione del vaccino già utilizzato in precedenza e che può essere adattato per un nuovo agente patogeno, si possano ridurre i tempi di sviluppo iniziale del vaccino. Ritiene inoltre che, in una situazione di emergenza, la produzione su larga scala possa essere effettuata contemporaneamente durante la sperimentazione clinica e pertanto - qualora la sperimentazione clinica avesse successo - il vaccino potrebbe essere disponibile in quantità maggiori, per essere distribuito immediatamente. Si attende infine che la revisione regolatoria dei candidati vaccini e gli atti amministrativi e burocratici a questa associata risultino più veloci.

Tempi inferiori a quelli stimati dagli esperti sono ottenibili a discapito della adeguata dimostrazione di sicurezza e della efficacia.

Una volta che un vaccino efficace e sicuro sia stato approvato dall'autorità regolatoria competente (EMA in Europa, FDA negli USA), altrettante sono le incognite sui tempi della sua produzione e della vaccinazione di massa della popolazione.

Quanto tempo sarà necessario per la vaccinazione di metà della popolazione mondiale? Quanti mesi o anni tra la vaccinazione del primo e dell'ultimo soggetto? Tale tempo dipende dal numero delle dosi necessarie per ottenere l'immunizzazione (che devono essere raddoppiate nel caso di vaccinazione che debba utilizzare 2 dosi di vaccino), dalla velocità di produzione del vaccino e dal numero di siti impegnati nella produzione, oltre che dalla loro locazione.

Moderna, società che sta sviluppando il candidato vaccino mRNA-1273, ha dichiarato l'obiettivo di produrre un miliardo di dosi all'anno attraverso un accordo con la società svizzera di produzione Lonza Group⁵, senza tuttavia indicare il tempo in cui questa capacità produttiva sarà disponibile. Non è possibile valutare quanto queste dichiarazioni siano intese ad aumentare il valore finanziario della società piuttosto che basate su stime realistiche.

L'esperienza insegna che il paese nel quale avviene la produzione di un bene critico in situazioni di emergenza (si tratti di mascherine, antibiotico o vaccino) rende disponibile tale bene prima alla propria popolazione e successivamente alle altre. L'immunità di un paese rispetto ad un altro potrà rappresentare un fattore straordinario di competitività strategica, in grado di modificare flussi economici e turistici. È pertanto auspicabile da una parte che la produzione di uno o più vaccini venga estesa al maggior numero di siti produttivi possibili e dall'altra che la allocazione del vaccino tra i paesi venga decisa attraverso accordi globali tra i diversi paesi del mondo.

Seppur queste siano le più rilevanti ed immediate, vi sono altre criticità da affrontare. In primo luogo, la vaccinazione non potrà essere disponibile per tutti allo stesso tempo e pertanto sarà necessario adottare dei criteri di priorità. Quali? Prima le persone a rischio di più elevato di malattia grave? Oppure le persone a maggior "valore" produttivo ed economico? In secondo luogo, produrre un vaccino è un processo assai più lungo ed impegnativo rispetto alla produzione di farmaci chimici. Se le fabbriche sono impegnate a produrre il vaccino SARS-CoV-2, non potranno produrre i vaccini che stavano precedentemente producendo, per numerose malattie del bambino, dell'adolescente e dell'anziano, che pertanto potrebbero trovarsi esposti al rischio di infezioni non meno gravi di quella dalla quale si stanno proteggendo.

Vaccini e Italia

L'Italia è un paese con un'importante tradizione ed esperienza nella ricerca, sviluppo e produzione di vaccini ed è sede di alcuni poli mondiali di eccellenza nel settore.

Per quanto riguarda la ricerca, *ReiThera srl* di Roma, nell'ambito di un consorzio con *Leukocare AG* e *Univercells SA*, sta sviluppando un candidato vaccino basato su una propria tecnologia che consiste in un vettore adenovirale dello scimpanzé in grado di esprimere come antigene la proteina *spike* del SARS-CoV-2. Candidati vaccini basati su vettori adenovirali derivati dallo scimpanzé sono già stati sottoposti a studi clinici di fase 1 e 2 e si sono dimostrati sicuri e immunogenici. *ReiThera* sta attualmente preparando l'avvio della sperimentazione di fase 1 in Italia per luglio 2020⁶. In parallelo allo sviluppo clinico, il consorzio intende avviare la produzione su scala pilota e lo stoccaggio del vaccino. Con questa modalità i processi, l'obiettivo è la produ-

zione di 6 milioni di dosi di vaccino disponibili per l'inizio del 2021.

Un candidato vaccino di Takis srl di Roma, è attualmente in studio su modelli animali. Non sono ancora disponibili date sull'eventuale avvio dello sviluppo clinico⁷.

Non è chiaro se il governo italiano - analogamente al supporto economico fornito dal governo del Regno Unito allo sviluppo del candidato vaccino di *The Jenner Institute Laboratories* di Oxford⁸ - abbia finanziato o intenda finanziare lo sviluppo di questi vaccini.

Advent - Irbm di Pomezia, azienda di produzione a contratto per conto terzi, è *partner* per la produzione per i *trial* clinici del candidato vaccino di *The Jenner Institute Laboratories*.

Per quanto riguarda la produzione, in Italia a Rosia (SI) è presente uno dei siti produttivi di vaccini di *GlaxoSmithKline*, tra i maggiori a livello mondiale. È a nostro giudizio necessario che tale sito possa partecipare alla produzione di un vaccino SARS-CoV-2, sia esso della propria società farmaceutica o - in assenza - di altri gruppi. Ciò può essere realizzato attraverso accordi di *partnership* e nell'ambito di iniziative coordinate a livello internazionale, al fine di assicurare la disponibilità più precoce possibile del vaccino ai cittadini italiani. Tutti gli *stakeholder* globali dovrebbero fornire tutto il loro sostegno, sia finanziario che burocratico, per arrivare a questa soluzione il più velocemente possibile. Questo momento richiede collaborazione, non competizione ed a questo principio si ispira il programma *Access to COVID-19 Tools Accelerator*, una collaborazione globale per accelerare lo sviluppo, la produzione e l'accesso equo ai nuovi sistemi diagnostici, terapeutici e vaccini contro la COVID-19. Il programma, promosso dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, è rivolto a stati, *leader* della salute globale, fondi privati, investitori, organizzazioni non governative, enti *no profit*, imprese globali, chiamati a collaborare per raggiungere l'obiettivo condiviso di un accesso globale equo a strumenti innovativi per COVID-19.

Alla ricerca della terapia specifica

Per i pazienti che -in assenza o nonostante la vaccinazione- dovessero contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 e sviluppare la malattia COVID-19, rimane fondamentale la terapia.

La malattia ha un decorso clinico moderato e lieve, talora asintomatico, nella gran parte dei pazienti, che possono pertanto essere trattati a do-

micilio. Risulta grave - con necessità di ospedalizzazione e talora di terapia intensiva - nel 20% circa dei casi, soprattutto nelle età più avanzate o in presenza di condizioni cliniche concomitanti. Per tali pazienti, gli obiettivi della terapia farmacologica sono ridurre la mortalità e ridurre i tempi di permanenza in terapia intensiva ed in ospedale, in modo da migliorare l'efficienza sanitaria e gestire in modo appropriato un maggior numero di pazienti. Tali obiettivi sono raggiunti attraverso la eradicazione del virus, il trattamento dell'inflammazione ed in particolare della *tempesta citochinica* e la prevenzione della trombosi nei piccoli vasi, situazioni alla base della polmonite e della *sindrome da distress respiratorio acuto* che possono risultare fatali.

La ricerca viene condotta attraverso il riutilizzo (*repurposing*) di farmaci già esistenti ed autorizzati per altre indicazioni, che vengono testati in combinazioni, dosaggi o durata di trattamento diversi per ottenere il maggior beneficio clinico. Tale modalità è necessaria in quanto la durata della ricerca e sviluppo di nuovi farmaci (nell'ordine di diversi anni) non è compatibile con i tempi della evoluzione dell'epidemia.

Tra i farmaci con azione antivirale la sperimentazione clinica interessa soprattutto remdesivir, cloroquina ed idrossicloroquina ed altri antivirali utilizzati per HIV.

Per quanto riguarda remdesivir, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo non ha documentato alcun beneficio significativo del farmaco in una coorte di 236 pazienti trattati a Wuhan, Cina. Lo studio non aveva tuttavia la potenza statistica in quanto non aveva raggiunto l'obiettivo di arruolamento di 453 pazienti⁹. I risultati (non ancora pubblicati) dello studio ACTT, di maggiori dimensioni e potenza statistica condotto dal NIH, dimostrerebbero al contrario un beneficio clinico, riducendo il tempo necessario al miglioramento del paziente da 15 a 11 giorni, senza differenze significative sulla sopravvivenza. Sulla base di tali risultati, il 1 maggio 2020 la FDA ha autorizzato remdesivir per l'uso in emergenza nel trattamento di pazienti ospedalizzati per COVID-19, prima autorizzazione di un farmaco per il trattamento di COVID¹⁰.

I risultati dello studio Simple (non ancora pubblicati), condotto dalla società farmaceutica Gilead, avrebbe dimostrato che il trattamento della durata di 5 giorni determina risultati sul tempo necessario al miglioramento del paziente simili al trattamento di 10 giorni¹¹.

Per quanto riguarda il trattamento della tempesta citochinica, sono stati resi noti i risultati preliminari del *trial* CORIMUNO-TOCI, condot-

to in Francia con tocilizumab¹². Si tratta di un *trial* randomizzato in aperto in cui sono stati reclutati 129 pazienti affetti da polmonite da coronavirus moderata/grave nei quali non era necessario ricorrere alla ventilazione meccanica, in cui 65 pazienti sono stati trattati con terapia *standard* associata a tocilizumab e 64 con sola terapia *standard*. L'*endpoint* primario era composto dai decessi a 14 giorni e dalla necessità di ricorrere alla ventilazione sia invasiva che non invasiva. Il tocilizumab ha ridotto in maniera significativa l'*endpoint* primario.

In Italia, fino al 3 maggio 2020 l'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA ha autorizzato 15 sperimentazioni cliniche (*tabella 1*), tra le quali lo studio *Solidarity*.

Tabella 1 - Elenco delle sperimentazioni cliniche su farmaci per il trattamento della COVID-19 autorizzate da AIFA in Italia al 3.5.2020

1. COVID-SARI - Studio sull'utilizzo di sarilumab
 2. COP-COV - Studio sull'utilizzo di idrossiclorochina in profilassi
 3. BARCIVID - Studio sull'utilizzo di baricitinib
 4. INHIXACOVID - Studio sull'utilizzo di enoxaparina
 5. ColCOVID - Studio sull'utilizzo di colchicina
 6. COLVID-19 - Studio randomizzato sull'utilizzo di colchicina
 7. SOLIDARITY - Studio randomizzato OMS
 8. Hydro-Stop - somministrazione precoce di Idrossiclorochina
 9. Tocilizumab 2020-001154-22 (Tocilizumab)
 10. RCT-TCZ-COVID-19 (Tocilizumab)
 11. Sarilumab COVID-19 (Sarilumab)
 12. Sobi.IMMUNO-101 (Emapalumab/Anakinra)
 13. TOCIVID-19 (Tocilizumab)
 14. GS-US-540-5773 (Remdesivir)
 15. GS-US-540-5774 (Remdesivir)
-

Tra queste, lo studio *Solidarity* è uno studio randomizzato internazionale, coordinato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità e condotto su migliaia di pazienti affetti da COVID-19, in cui si valutano differenti stra-

tegie terapeutiche tra cui antivirali (remdesivir e lopinavir/ritonavir da soli o in combinazione con interferone beta), cloroquina e idrossicloroquina. Lo studio ha un disegno adattativo, per cui sarà possibile modificare i bracci in studio in relazione ai risultati che si renderanno via via disponibili. Una commissione di esperti valuterà, a intervalli prestabiliti, i risultati intermedi del *trial*, stabilendo se vi siano evidenze tali da decidere se continuare a utilizzare o meno un determinato trattamento. Lo studio ha un'impostazione pragmatica e prevede procedure snelle ed essenziali in modo da non gravare ulteriormente sulle strutture sanitarie partecipanti.

Nel complesso, riteniamo che l'esperienza maturata nella prima ondata dell'epidemia ed i risultati delle sperimentazioni in corso, attesi nel secondo - terzo trimestre del 2020, possano dare importanti indicazioni sulle modalità ottimali per trattare la malattia con i farmaci attualmente disponibili, riducendo in modo rilevante sia la necessità di ricorrere alla terapia intensiva che soprattutto il rischio di decesso. Ciò permetterà di affrontare nuove, eventuali ondate epidemiche di COVID-19 in modo assai migliore sia per quanto riguarda l'efficacia clinica che l'efficienza sanitaria (utilizzo delle strutture ospedaliere ed in particolare della terapie intensive), diverso rispetto alla prima ondata.

La nuova normalità COVID-19

Nella *nuova normalità* COVID-19 è necessario proteggere la popolazione, rallentando la diffusione del virus ed è altrettanto necessario permettere all'economia di ripartire, prevenendo l'"epidemia" economica, sociale e di salute mentale ed evitando allo stesso tempo nuove ondate di epidemia virale.

La *nuova normalità* è una necessità. In assenza di vaccino e farmaci antivirali specifici, l'unica difesa efficace è rappresentata dal distanziamento sociale e dai dispositivi di protezione individuale, primi tra tutti le mascherine.

In assenza di un vaccino, questa pandemia si fermerà solo quando gran parte della popolazione acquisisce l'immunità dopo l'infezione, ovvero l'immunità di gregge. In entrambi i casi, situazioni che superano sicuramente l'anno in corso e molto probabilmente il prossimo.

Fino ad allora, saremo nella *nuova normalità*, la cui parola chiave è "*distanziamento sociale*".

Taluni sostengono (come inizialmente ha fatto il Regno Unito) che si dovrebbe lasciare che ciò accada quanto prima. L'inconveniente di questa strategia si è osservato in Lombardia, a Madrid e New York: prima che questa immunità di gregge si possa instaurare, vi è una naturale e rapida diffusione esponenziale del virus. Tante persone si ammalano contemporaneamente ed hanno assoluta necessità di una assistenza medica che il sistema sanitario non riesce ad assicurare, con la conseguenza che migliaia di persone muoiono in insufficienza respiratoria.

È ragionevole pertanto adottare una diversa strategia, basata sul mantenimento di diversi livelli di misure di contenimento: non per eliminare il virus o per porre più rapidamente fine all'epidemia, perché questo è impossibile senza un vaccino, ma per ottenere un rallentamento dell'epidemia sufficiente a consentire al sistema sanitario di far fronte alla situazione. Si tratta di sostenere con ossigeno e ventilazione artificiale i pazienti che hanno gravi problemi di respirazione, per dare possibilità al loro sistema immunitario di superare l'infezione. In assenza di un vaccino, si potrà arrivare in tale modo all'immunità del gregge, ma solo lentamente e gradualmente.

Possono essere attuate due strategie complementari - basate su *test* - per prevenire un'ulteriore crescita epidemica, che consentano ai governi di prendere decisioni su come riavviare gradualmente e poi gestire l'attività sociale e lavorativa:

1. *test sierologico*, cioè la ricerca di anticorpi specifici per SARS-CoV-2 nella popolazione generale, per monitorare quale frazione della popolazione sia stata in contatto con il virus e sia potenzialmente immune.

2. *test antigenico rapido* ed affidabile, per diagnosticare rapidamente i portatori del virus (senza o con sintomi minimi) ed installare "*contact tracing*" basate su App per identificare rapidamente i contatti delle persone infette che potrebbero essere messe in quarantena per prevenire un'ulteriore diffusione (in Italia, la App *Immuni*¹³).

Seppur una seconda ondata epidemica sia probabilmente inevitabile, le misure adottate potranno ridurre le dimensioni, mentre le maggiori conoscenze sul virus, l'esperienza sanitaria maturata in questi mesi ed i risultati delle sperimentazioni cliniche in corso permetteranno di trattare i pazienti gravi con maggior efficacia clinica e migliore efficienza sanitaria. Per diversi mesi, speriamo non anni, la vita quotidiana sarà diversa. Il "distanziamento sociale" comporta la sospensione di alcune attività ed il ripensamento di molte altre. Tutte le attività (comprese quelle professionali) basa-

te su relazione, emozione e contatto subiranno un profondo impatto. Viaggiare, cenare in trattoria, recarsi in uffici pubblici. Altre attività (che avrebbero potuto essere svolte anche senza l'imposizione di COVID-19) si scoprono ora paradossalmente migliori e sicuramente più efficienti attraverso tecnologie digitali: accesso a servizi pubblici, ad alcune forme di assistenza sanitaria e di istruzione, all'aggiornamento professionale.

Purtroppo l'Italia paga ora - tutto in pochi mesi - il proprio grave e colposo ritardo nella digitalizzazione, sia a livello pubblico che privato, collocandosi al 24° posto fra i 28 Stati membri dell'UE nell'indice di digitalizzazione dell'economia e della società (DESI) della Commissione europea per il 2019¹⁴.

Realizzare in pochi mesi la trasformazione digitale dei processi e dei servizi che avrebbe dovuto essere fatta nei molti anni passati diventa, se non impossibile, certamente difficile. In ogni caso COVID-19 ha reso evidente a tutti sia il ritardo che la necessità di colmarlo: rendere una priorità nazionale questa azione di recupero del ritardo dovrebbe essere - in un paese normale - la prima e ovvia conseguenza.

Tutte le epidemie hanno una fine

Tutte le epidemie hanno una fine, anche se alcune possono lasciare un mondo molto diverso da quello precedente. Anche la pandemia COVID-19 e, con essa, questa *nuova normalità*.

La fine di questa epidemia COVID-19, non potrà avvenire prima di un paio di anni, forse di più. Se siamo fortunati, il virus potrebbe perdere alcune dei suoi aspetti di contagiosità ed aggressività ed in tal caso l'epidemia assumerebbe caratteristiche simili a quelle di altre epidemie stagionali con le quali conviviamo da sempre.

Al termine di COVID-19, il nostro sarà un mondo diverso, nel quale la ripresa delle abitudini *buone* del passato si accompagnerà al mantenimento di quanto abbiamo appreso di positivo in questa fase che stiamo ora vivendo.

Certamente riprenderanno molte delle abitudini precedenti, soprattutto quelle legate alla socialità (trattorie, cinema, teatri, stadi, concerti, congressi). Ma si manterranno altre modalità che molti hanno scoperto in questa fase di crisi, attività con nomi preceduti o seguiti da *Tele, Smart, Digital*. Il COVID-19 è un grande catalizzatore di trasformazione digitale. Molte persone hanno imparato ad utilizzare sistemi di videochiamata e di

videoconferenza, stupiti sia della facilità d'uso che dell'efficacia della comunicazione. Molte persone sono visitate attraverso sistemi di *Telemedicina*, *Medicina Digitale* e *Terapia Digitale*, senza doversi recare fisicamente dal medico per portare esami o referti e talora per essere sottoposte ad un vero e proprio esame obiettivo, seppur in remoto. Molte imprese hanno iniziato ad adottare lo *Smart Working*, un modello di lavoro che attraverso l'accesso ai sistemi informativi aziendali, l'uso di videoconferenze e videochiamate, di *chat* e vari sistemi di comunicazione, permette di lavorare con la medesima produttività al di fuori delle sedi aziendali.

Con il 4 maggio 2020, inizia in Italia la *nuova normalità*. Se ciò che distingue l'uomo dalle altre specie animali è realmente la sua rapida capacità di adattamento, ora ci attende un periodo nel quale tale capacità potrà non solo essere predicata, ma anche e soprattutto praticata da ciascuno di noi, senza limiti di età, sesso o colore.

Bibliografia

1. Tung Thanh Le, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 19: 305 - 306, May 2020.
2. AstraZeneca and Oxford University announce landmark agreement for COVID-19 vaccine. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-and-oxford-university-announce-landmark-agreement-for-covid-19-vaccine.html>
3. HHS Accelerates Clinical Trials, Prepares for Manufacturing of COVID-19 Vaccines. <https://www.hhs.gov/about/news/2020/03/30/hhs-accelerates-clinical-trials-prepares-manufacturing-covid-19-vaccines.html>
4. How long will it take to get the Oxford vaccine to deployment? <https://covid19vaccintrial.co.uk/blog-how-long-will-it-take-get-oxford-vaccine-deployment>
5. Vaccine Leader Signs Deal for 1 Billion Covid-19 Doses a Year. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-05-01/moderna-targets-1-billion-covid-19-shots-a-year-in-lonza-pact>
6. *ReiThera*. <https://www.reithera.com/2020/03/12/a-luglio-si-prova-sulluomo-un-vaccino-italiano/>
7. Takis srl. <http://www.takisbiotech.it/>
8. Statement from Prof. Andrew Pollard, Prof. Sarah Gilbert and Prof. Adrian Hill. <https://covid19vaccintrial.co.uk/statement-following-government-press-briefing-21apr20>

9. Y Wang et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* Published online April 29, 2020
10. FDA. <https://www.fda.gov/media/137564/download>
11. *Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19* <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
12. *Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia.* <https://www.aphp.fr/contenu/tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-patients-moderate-or-severe-covid-19>
13. Agenda Digitale. *Immuni, cos'è e come funziona l'app italiana coronavirus.* <https://www.agendadigitale.eu/cultura-digitale/immuni-come-funziona-lapp-italiana-contro-il-coronavirus/>
14. European Commission. *Digital Scorebord.* <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/scoreboard>