

COVID-19: update in innovazione, ricerca e sviluppo

Francesco Burrai¹, Luigi Apuzzo², Valentina Micheluzzi³

¹Incaricato Progetti di Ricerca, SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna, Sassari - Italia

²Cardiologia d'emergenza con UTIC, AORN Caserta - Italia

³Cardiochirurgia, AOU di Sassari, Sassari - Italia

COVID-19: Innovation and research

Following the pandemic state, produced by the infection with the new coronavirus SARS-CoV-2, and the consequent state of health emergency, it is considered scientifically important to propose an update on ongoing clinical pharmacological trials, the most advanced international projects in the innovation sector and the most important statistical mathematical approaches to use a model for predictive purposes. In Italy there are several experimental molecules subjected to rigorous RCT studies approved by AIFA. In the Research & Development sector, the CERN in Geneva with the "CERN against COVID-19 project" represents the most advanced innovation, while in predictive statistical techniques, the mathematical model with wavelet approach allows to predict variables such as the persistence of the virus or to calculate the probability of transmission, strategic information for health planning.

Keywords: COVID-19, Innovation, Pharma, Research, SARS-CoV-2

Introduzione

L'emergenza epidemiologica rappresentata dalla patologia "coronavirus disease 2019", abbreviata con l'acronimo "COVID-19", è causata dal SARS-CoV-2 virus, formalmente conosciuto come 2019-nCoV (1). L'11 marzo 2020 la WHO ha dichiarato COVID-19 una pandemia (2).

Al 2 maggio 2020, la WHO riporta 3.181.642 casi confermati di COVID-19 e 224.301 deceduti a livello mondiale e 207.428 casi confermati con 28.236 deceduti in Italia al 1° maggio (3).

La Global Surveillance for COVID-19 definisce il caso sospetto, il caso probabile e il caso confermato (4). Queste definizioni si basano su informazioni che subiscono un update periodico, mentre i vari paesi potrebbero dover produrre definizioni adattate in base alla situazione epidemiologica nazionale e in base ad altri fattori. La WHO incoraggia, dunque, i vari stati nazionali a pubblicare online le definizioni di

caso sospetto, caso probabile e caso confermato, nonché i loro aggiornamenti, i quali possono impattare sull'interpretazione dei dati di sorveglianza (4) e, dunque, anche sull'interpretazione dei dati provenienti dalla ricerca clinica.

In Italia, il Ministero della Salute, con la Circolare n. 6360 del 27/02/2020 "COVID-19" (5) adotta queste definizioni:

- a) **Caso sospetto.** Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria), che richiede o meno il ricovero ospedaliero e che soddisfi almeno uno dei seguenti criteri epidemiologici (riferiti al periodo di tempo dei 14 giorni prima della comparsa dei segni e dei sintomi):
 - *essere un contatto stretto di un caso confermato o probabile di COVID-19*
 - oppure*
 - *essere stato in zone con presunta trasmissione comunitaria (diffusa o locale).*
- b) **Caso probabile.** Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.
- c) **Caso confermato.** Un caso con una conferma di laboratorio effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

Received: May 11, 2020

Accepted: June 25, 2020

Published online: August 1, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Burrai
SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo
ATS Sardegna
Sassari - Italia
francesco.burrai@atssardegna.it

La malattia COVID-19 non presenta ancora uno specifico trattamento terapeutico approvato dalla Food and Drug Administration né da altre autorità regolatorie internazionali. In questo momento, è presente un generale livello di incertezza delle evidenze disponibili (6), dunque sono estremamente necessari studi randomizzati controllati (RCT) rigorosi e ben disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza delle molecole sperimentali negli adulti ricoverati con diagnosi di COVID-19.

L'altro settore nella lotta contro il COVID-19 è quello della Ricerca & Sviluppo, dove il progetto di collaborazione internazionale del CERN di Ginevra rappresenta, a oggi, il gold standard per l'innovazione.

Infine, proponiamo un interessante approccio matematico statistico, attraverso una modellistica matematica che permette di predire variabili, come, per esempio, la persistenza del virus, o di calcolare "la probabilità" di trasmissione dati, importante per la programmazione sanitaria.

Lo scopo dell'articolo, attraverso l'analisi della letteratura, è quello di mostrare in modo sistematico e completo tutti i principali trial farmacologici in corso, il principale modello matematico di stima di casi di COVID-19 e uno dei principali progetti internazionali di ricerca e innovazione in tema di COVID-19.

Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire: CERN against COVID-19

La task force CERN Against COVID-19 nasce nel marzo 2020 per raccogliere e coordinare idee e contributi provenienti dalla comunità del CERN, formata da oltre 18.000 persone di tutto il mondo impegnate contro la pandemia di COVID-19. L'obiettivo dell'iniziativa CERN against COVID-19 è garantire un'azione efficace e ben coordinata, attingendo alle numerose competenze e tecnologie avanzate del CERN e lavorando a stretto contatto con esperti in sanità, lo sviluppo di farmaci, l'epidemiologia e la risposta alle emergenze, in modo da massimizzare l'impatto dei contributi dati.

Le aree d'azione sono: 1) Applicazioni mediche; 2) Informatica e analisi dei dati.

1) Applicazioni mediche. Molte iniziative sono in corso al CERN e nella più ampia comunità di fisica delle particelle per progettare e produrre forniture e attrezzature mediche. Questi progetti vanno dalla produzione di gel disinfettante allo sviluppo di ventilatori su vasta scala per l'uso ospedaliero. Altre iniziative al CERN sono l'utilizzo di strutture per officine e stampanti 3D per la produzione di dispositivi di protezione individuale, quali maschere, componenti per adattare maschere disponibili in commercio per uso clinico e componenti critici per apparecchiature come i ventilatori. Il team CERN against COVID-19 si è subito attivato con il settore ricerca & sviluppo per la

progettazione e la costruzione di prototipi di nuovi ventilatori Hi-Tech. Questi progetti includono il Mechanical Ventilator Milano, il progetto MVM guidato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) in Italia e che coinvolge fisici di tutto il mondo, il ventilatore della comunità di fisica ad alta energia, High Energy Ventilator (HEV), il cui sviluppo è guidato dalla collaborazione Large Hadron Collider beauty (LHCb), e un altro guidato dal laboratorio Laboratory of Instrumentation and Experimental Particle Physics (LIPP) in Portogallo, come Progetto Open Air. Questi progetti saranno pubblicati utilizzando la Licenza Open Hardware CERN, in modo che possano essere riprodotti ovunque sia necessario e adattati liberamente per conformarsi ai quadri normativi locali.

2) Informatica e analisi dei dati. Il CERN è il centro hub di una vasta risorsa informatica globale, la Worldwide LHC Computing Grid (WLCG) ed è anche sede della collaborazione openlab del CERN con attori chiave nel settore dell'Information Technology. Ciò rappresenta una considerevole potenziale risorsa per combattere la pandemia, con potenziali applicazioni che vanno dal supporto della terapia e della ricerca sui vaccini all'implementazione della piattaforma di condivisione dei dati denominata Zenodo, che è un archivio open access per le pubblicazioni e l'archiviazione dei dati da parte dei ricercatori.

In tutti questi casi, il CERN è in stretto contatto con la comunità medica, attraverso, per esempio, l'accordo di collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Altri modi in cui vengono impiegate le risorse informatiche includono il supporto di un hackathon, che è un evento al quale partecipano, a vario titolo, esperti di diversi settori dell'informatica: sviluppatori di software, programmatori e grafici, e l'impiego di strumenti per l'apprendimento a distanza, come Open Up2U, con la partnership di ricerca e istruzione nazionale europea organizzazione di reti da parte del National Research and Education Network (NREN). Il CERN sta contribuendo con risorse informatiche a un'iniziativa di informatica volontaria che mira a comprendere meglio il virus del COVID-19. L'iniziativa è in corso sulla piattaforma Folding@home, che è un progetto di calcolo distribuito per simulare la dinamica delle molecole proteiche. Come altri virus, il virus responsabile del COVID-19 ha proteine che vengono utilizzate per sopprimere il sistema immunitario degli ospiti, nonché proteine per l'auto-replicazione. Folding@home sta supportando il lavoro per comprendere meglio queste proteine, che è un primo passo fondamentale verso lo sviluppo di nuovi farmaci che potrebbero inibire la loro funzione, arrestando, così, il virus. Mentre esistono molti metodi per determinare le strutture proteiche in laboratorio, questi approcci rivelano la forma in un dato momento. Le simulazioni al computer svolgono, quindi, un ruolo importante nel determinare come la struttura tridimensionale delle proteine possa cambiare nel tempo. Nel caso delle proteine virali,

questo può rivelare nuovi siti in cui i farmaci possono essere utilizzati per attaccare la proteina e interromperne il funzionamento. Il numero di ricercatori in tutto il mondo che hanno contribuito a Folding@home è cresciuto rapidamente nelle ultime settimane. La massima potenza di calcolo collettiva del sistema è, ora, pari a quasi 2,5 exaFLOPS, che è superiore alla potenza di calcolo dei 500 supercomputer al mondo messi insieme. Il CERN sta contribuendo con circa 10.000 core di computer dal suo principale data center. Tuttavia, ciò rappresenta solo circa un terzo delle “unità di lavoro” che il team del CERN ha completato per Folding@home. Il resto proviene dai contributi forniti direttamente dai siti di elaborazione LHCb.

Nella Tabella I sono mostrate le Aree d'azione del progetto “CERN Against COVID-19”

TABELLA I - Aree d'azione del progetto “CERN Against COVID-19”

Area d'azione	Progetto
Applicazioni mediche	Gel disinfettante
Applicazioni mediche	Stampanti 3D per la produzione di dispositivi di protezione individuale, quali maschere e componenti per adattare le maschere disponibili in commercio per uso clinico
Applicazioni mediche	Stampanti 3D per la produzione di componenti critici per ventilatori
Applicazioni mediche	Mechanical Ventilator Milano (MVM)
Applicazioni mediche	High Energy Ventilator (HEV)
Informatica e analisi dei dati	Risorsa informatica globale Worldwide LHC Computing Grid (WLCG)
Informatica e analisi dei dati	Piattaforma di condivisione dei dati Zenodo
Informatica e analisi dei dati	Condivisione dati Hackathon
Informatica e analisi dei dati	Apprendimento a distanza Open Up2U
Informatica e analisi dei dati	Piattaforma di calcolo Folding@home

Ricerca farmacologica

Il primo studio randomizzato su malati COVID-19 nella ricerca farmacologica internazionale è un farmaco antivirale candidato, che è la combinazione degli inibitori delle proteasi nell'HIV lopinavir e ritonavir. Il lopinavir presenta un'azione contro la proteasi 3CL, nonché una modesta attività antivirale contro SARS-CoV-2 (7). La combinazione lopinavir e ritonavir incrementa la biodisponibilità del farmaco e, in questo momento, si sta studiando il loro effetto insieme all'immunomodulatore interferone beta-1b per il trattamento della sindrome respiratoria mediorientale (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) in un trial clinico (ClinicalTrials.gov number, NCT02845843).

Il 18 marzo 2020, The New England Journal of Medicine pubblica il primo RCT al mondo sugli effetti del trattamento con lopinavir–ritonavir nei pazienti con COVID-19 rispetto all'end-point primario il tempo del miglioramento clinico. Cao et al. (8), dal 18 gennaio 2020 al 3 febbraio 2020, al Jin Yin-Tan Hospital, Wuhan, Hubei Province, Cina, hanno condotto uno studio randomizzato controllato, open-label, in 199 pazienti adulti con diagnosi confermata in laboratorio di SARS-CoV-2. Di questi, 99 pazienti sono stati assegnati al gruppo in trattamento con lopinavir–ritonavir (rispettivamente 400 mg e 100 mg) due volte al giorno, oralmente, per 14 giorni, e 100 pazienti sono stati assegnati al gruppo solo in standard care. A causa della necessità urgente di svolgere il trial, non è stato preparato il placebo lopinavir–ritonavir. I risultati hanno mostrato che il trattamento con lopinavir–ritonavir non era associato a differenze significative rispetto allo standard care sull'outcome miglioramento clinico (hazard ratio per il miglioramento clinico 1,24; 95% CI, 0,90-1,72), mentre la mortalità a 28 giorni era simile nel gruppo lopinavir–ritonavir e nel gruppo in solo standard care (19,2% vs 25,0%; differenza, -5,8 punti percentuali; 95% CI, -17,3-5,7). La percentuale di pazienti con RNA virale era simile nei vari time point tra i due gruppi. Anche se il trattamento con lopinavir–ritonavir non ha mostrato benefici nei pazienti adulti con COVID-19, questo trial ha portato informazioni strategiche per stimolare la produzione di nuovi RCT di alta qualità da avviare rapidamente (9).

All'Agenzia Italiana del Farmaco è stato affidato il compito di valutare tutte le sperimentazioni cliniche sui medicinali per pazienti con COVID-19 (10).

In data 2 maggio sono 15 i trial clinici autorizzati dall'AIFA in riferimento ai farmaci tocilizumab, remdesivir, emapalumab, sarilumab, cloroquina/idrossicloroquina, baricitinib, enoxaparina, colchicina, lopinavir con ritonavir e interferone (11).

Nella Tabella II sono mostrati i trial con i relativi outcome, popolazione di studio e tipo di intervento.

Nella Tabella III sono mostrati i trial con i relativi promotore, fase del trial, versione del protocollo e codici di registrazione.

Farmaci per l'utilizzo contro COVID-19

L'AIFA, al 3 maggio 2020, ha autorizzato l'utilizzo di vari farmaci contro COVID-19, l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossicloroquina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche, l'utilizzo del darunavir/cobicistat come inibitore delle proteasi, l'utilizzo di enoxaparina, l'unica eparina a basso peso molecolare (EBPM) ad avere l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici, il già citato lopinavir/ritonavir e l'idrossicloroquina (HCQ), che, insieme alla cloroquina (CQ) (e ai suoi metaboliti attivi), ha dimostrato in vitro o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento)

TABELLA II - Trial con i relativi outcomes, popolazione di studio e tipo di intervento

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia terapeutica - Sicurezza - Tasso di letalità a due settimane - Tasso di letalità a un mese 	330 pazienti con polmonite da COVID-19	In entrambi i gruppi di studio (fase 2 e coorte parallela), i partecipanti hanno ricevuto una dose di tocilizumab 8 mg/kg (fino a un massimo di 800 mg per dose). È possibile somministrare una seconda somministrazione (stessa dose) dopo 12 ore, se la funzione respiratoria non si è ripristinata, a discrezione dello sperimentatore	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1127901/TOCIVID-19_Protocol_v1.3_18Marzo2020.pdf/6843930d-9f31-185d-9812-29f02ebeb76
Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenzione della comparsa dell'aggravamento clinico severo, definito dalla comparsa di uno di tre eventi rilevanti: <ol style="list-style-type: none"> a) aggravamento dell'insufficienza respiratoria con rapporto di PaO₂/FIO₂ < 150 mmHg; b) un passaggio diretto alla terapia intensiva; c) decesso del paziente: <ul style="list-style-type: none"> - efficacia terapeutica - sicurezza - tollerabilità 	126 pazienti (un terzo della casistica prevista, 398), 24 centri da 6 regioni del centro-nord Italia Pazienti >18 aa con polmonite da COVID-19 di recente insorgenza che richiedono assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-invasiva, con sindrome da distress respiratorio acuto con PaO ₂ /FIO ₂ compresi tra 200 e 300 mm/Hg e presenza di un'esagerata risposta infiammatoria	Il braccio sperimentale riceverà la terapia con tocilizumab entro 8 ore dall'ingresso in studio + la terapia standard. Il braccio di controllo riceverà la terapia standard. In caso di aggravamento (per un rapporto PaO ₂ /FIO ₂ <150 a una delle misurazioni di EGA programmate o a una misurazione in urgenza, ma, comunque, confermata da un secondo esame entro 4 ore) o di ingresso in terapia intensiva, i pazienti riceveranno tocilizumab	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/RCT-TCZ-COVID19_documentsi.zip
A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia terapeutica - Tempo di miglioramento clinico - Incidenza della ventilazione meccanica - Giorni senza supporto ventilatorio al giorno 28 - Giorni liberi da insufficienza d'organo al giorno 28 - Incidenza della degenza nell'unità di terapia intensiva (UTI) - Durata della degenza in UTI - Tempo al fallimento del trattamento clinico - Ricovero in UTI - Tasso di mortalità nei giorni 7, 14, 21, 28 e 60 - Tempo alla dimissione dall'ospedale o "pronto per le dimissioni" - Durata della somministrazione di ossigeno supplementare - Sicurezza - Tollerabilità 	330 pazienti, di almeno 18 anni di età con infezione da COVID-19 confermata secondo i criteri dell'OMS, inclusa una PCR positiva di qualsiasi campione. Al momento dell'arruolamento, i pazienti devono avere un tasso di SpO ₂ ≤ 93% o di PaO ₂ /FIO ₂ < 300 mmHg, nonostante siano sottoposti a SOC, che può includere trattamento antivirale, steroidi a basso dosaggio e cure di supporto	I pazienti assegnati al braccio con TCZ riceveranno un'infusione di TCZ di 8 mg/kg, con una dose massima di 800 mg, mentre i pazienti assegnati al braccio con placebo riceveranno un'infusione di placebo, entrambi in aggiunta a SOC. Per entrambi i bracci, se i segni clinici o i sintomi peggiorano o non migliorano è possibile somministrare un'infusione aggiuntiva di trattamento in cieco di TCZ o placebo 8-12 ore dopo l'infusione iniziale	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Tocilizumab_Documentsi.zip

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	Efficacia terapeutica di 2 regimi di RDV rispetto allo standard di cura <ul style="list-style-type: none"> – Percentuale di partecipanti dimessi il giorno 14 o prima – Sicurezza – Tollerabilità 	600 pazienti adulti affetti da COVID-19 moderato	Gruppo di trattamento 1: prosecuzione della terapia SOC insieme alla somministrazione EV di RDV 200 mg il giorno 1, seguita da RDV 100 mg per via EV nei giorni 2, 3, 4 e 5 Gruppo di trattamento 2: prosecuzione della terapia SOC insieme alla somministrazione per via EV di RDV 200 mg il giorno 1, seguita da RDV 100 mg per via EV nei giorni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 Gruppo di trattamento 3: prosecuzione della terapia SOC	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/GS-US-540-5774_documents.zip
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> – Efficacia terapeutica di 2 regimi di RDV – Normalizzazione della temperatura e saturazione di ossigeno fino al giorno 14 – Sicurezza – Tollerabilità 	400 partecipanti affetti da COVID-19 severo	Braccio di trattamento 1: proseguimento della terapia standard di cura unitamente alla somministrazione endovenosa (EV) di RDV 200 mg il giorno 1, seguita da RDV 100 mg EV nei giorni 2, 3, 4 e 5 Braccio di trattamento 2: proseguimento della terapia standard di cura unitamente alla somministrazione EV di RDV 200 mg il giorno 1, seguita da RDV 100 mg EV nei giorni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/GS-US-540-5773_documents.zip
A phase 2/3, randomized, open-label, parallel group, 3-arm, multicenter study investigating the efficacy and safety of intravenous administrations of emapalumab, an anti-interferon gamma (antiIFN γ) monoclonal antibody, and anakinra, an interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist, versus standard of care, in reducing hyper-inflammation and respiratory distress in patients with SARS-CoV-2 infection	Iperinfiammazione su biomarker CXCL9, IL-1, IL-6, sIL-2R e altri specifici biomarker rilevanti per l'iperinfiammazione <ul style="list-style-type: none"> – Funzionalità polmonare – % pazienti che al giorno 15 non richiedono ventilazione meccanica invasiva o ECMO (successo terapeutico) – Sicurezza – Tollerabilità Un obiettivo esplorativo di questo studio è la valutazione degli effetti di emapalumab e anakinra	54 pazienti COVID-19, di età tra i 30 e gli 80 aa, con distress respiratorio e iperinfiammazione	Emapalumab EV per 5 dosi (6 mg/kg al giorno 1, 3 mg/kg ai giorni 4, 7, 10 e 13) + SOC metilprednisolone 20 mg TID dal giorno 1 a scalare Anakinra EV per 15 giorni (400 mg/die suddivisi in 4 dosi somministrate a distanza di 6 ore tra di loro) + SOC + metilprednisolone 20 mg TID dal giorno 1 a scalare Gruppo di controllo: SOC + metilprednisolone 20 mg TID dal giorno 1 a scalare	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sobi.IMMUNO-101_documents.zip

(Continua)

TABELLA II - (Continua)

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Pilot study on the use of sarilumab in patients with COVID-19 infection (COVID-SARI)	<ul style="list-style-type: none"> – Efficacia clinica – Percentuale di pazienti che mostrano un miglioramento della funzione respiratoria, descritto come una riduzione $\geq 30\%$ dell'ossigeno richiesto rispetto al basale 	<p>40 pazienti adulti, per un periodo di circa 6 settimane, ricoverati nell'Unità interdipartimentale di malattie infettive dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco e con età ≥ 18 anni e < 85 anni. Documentata (radiografia del torace o TC) polmonite interstiziale grave (BCRSS ≥ 3 e < 4) con insufficienza respiratoria (che richiede ossigeno supplementare) con test di tampone COVID-19 positivo, necessità di una ventilazione con maschera Venturi $> 31\%$ (6 L/min), livelli aumentati di D-dimero (> 1500 ng/mL) o D-dimero che aumenta progressivamente (oltre 3 misurazioni consecutive) e raggiunge ≥ 1000 ng/mL</p>	<p>I primi 5 pazienti saranno trattati con un dosaggio di 200 mg di sarilumab EV come prima dose, seguito da una rivalutazione clinica dopo 12 ore e, in caso di assenza di eventi avversi importanti e di mancanza di miglioramento della funzione respiratoria e/o di persistenza della febbre e di marcatori infiammatori persistentemente elevati, si somministrano nuovamente ulteriori 200 mg di sarilumab.</p> <p>Se non viene rilevato un netto miglioramento (come definito nell'obiettivo primario) in $> 50\%$ dei cinque pazienti inizialmente trattati dopo 96 ore dall'ultima somministrazione, il dosaggio sarà aumentato a sarilumab 400 mg EV come prima e seconda dose nei restanti pazienti.</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/COVID-SARI_documents.zip
An adaptive phase 2/3, randomized, double-blind, placebo controlled study assessing efficacy and safety of sarilumab for hospitalized patients with COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> – Tempo alla risoluzione della febbre per almeno 48 ore senza antipiretici o alla dimissione – % di pazienti di ogni quadro di gravità in una scala ordinale a 6 categorie 	<p>300 pazienti adulti [n = 100 paz. nella fase 2 (F2) e n = 200 paz. nella fase 3 (F3)] con infezione accertata da SARS-CoV-2 in forma grave, critica o con disfunzione multiorgano</p>	<p>Preparazione della dose da 200 mg EV: una siringa preriempita monodose contenente 200 mg di sarilumab in 1,14 mL di soluzione (175 mg/mL) aggiunta a 100 mL di cloruro di sodio allo 0,9% per un'infusione endovenosa di 1 ora. 400 mg di preparazione della dose per via endovenosa: due siringhe preriempite monodose, ciascuna contenente 200 mg di sarilumab in 1,14 mL di soluzione (175 mg/mL) aggiunti a 100 mL di cloruro di sodio allo 0,9% per un'infusione EV di 1 ora</p> <p>Somministrazione di sarilumab ad alta dose (400 mg) EV iniezione singola (n = 120 paz. [F2 n = 40 paz.; F3 n = 80 paz.])</p> <p>Somministrazione di sarilumab a bassa dose (200 mg) EV iniezione singola (n = 120 paz. F2 n = 40 paz.; F3 n = 80 paz.)</p> <p>Gruppo di controllo: placebo n = 60 paz. [F2 n = 20 paz.; F3 n = 40 paz.]</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sarilumab_documents.zip

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Chloroquine/hydroxychloroquine prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting; a randomized, placebo-controlled prophylaxis study (COPCOV)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione dell'infezione da COVID-19 sintomatico negli operatori sanitari o in altri gruppi ad alto rischio Attenuazione delle infezioni da COVID-19 	40.000 partecipanti	Una dose di carico di 10 mg base/kg (quattro compresse da 155 mg per un soggetto di 60 Kg), seguita da 155 mg al giorno (250 mg di sale cloroquina fosfato)/200 mg di idrossicloroquina solfato) verrà somministrata per 90 giorni. Follow-up fino a 5 mesi	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/COP-COV_documents.zip
Hydroxychloroquine sulfate early administration in symptomatic out of hospital COVID-19 positive patients (Hydro-Stop-COVID19 Trial)	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia terapeutica Riduzione delle cariche virali Riduzione della necessità di ricovero Clearance virale (= tampone nasofaringeo negativo per SARS-CoV-2) al campione ottenuto il giorno 8 Ricoveri in ospedale nell'intervallo temporale tra il giorno 0 (= giorno della randomizzazione) e il giorno 15 	216 pazienti adulti (età ≥ 18 aa), con infezione da SARS-CoV-2 (tampone nasofaringeo), in quarantena a domicilio, con almeno 1 dei seguenti segni/sintomi nel giorno in cui è stato eseguito il tampone: 1) Febbre (> 37,0°C); 2) Dispnea; 3) Tosse	Somministrazione di idrossicloroquina 400 mg BID il 1° giorno, poi 200 mg BID per 6 gg (totale durata terapia: 7 gg) + terapia standard Gruppo di controllo: terapia standard	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Hydro-Stop_Documents.zip
MultiCentre, randomised, Phase IIa clinical trial evaluating efficacy and tolerability of Baricitinib as add-on treatment of patients with COVID-19 compared to standard therapy	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia terapeutica Riduzione del numero di pazienti con insufficienza respiratoria che richiedono ventilazione invasiva dopo 7 e 14 giorni di trattamento 	216 pazienti adulti (> 18 anni) ospedalizzati con diagnosi documentata di infezione da SARS-CoV-2 (PCR) e diagnosi clinica e strumentale di polmonite; SpO ₂ < 93% in A-A oppure P/F < 250, in terapia con O ₂ o che hanno bisogno di ventilazione meccanica non invasiva	Somministrazione di baricitinib 4 mg/die per 14 giorni + SOC (n = 63 paz.) Gruppo di controllo: SOC (n = 63 paz.) Nei pazienti con eGFR fra 30 e 60 mL/min o nei pazienti di età > 75 anni, la dose deve essere dimezzata (2 mg/die) I protocolli di trattamento locale includono cloroquina/idrossicloroquina ed EBPM eventualmente in associazione con ritonavir/lopinavir oppure darunavir/ritonavir, che saranno utilizzati per tutti i pazienti inclusi nello studio	http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/BARCIVID_documents.zip

(Continua)

TABELLA II - (Continua)

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia terapeutica - Sicurezza 	<p>100 pazienti adulti, ospedalizzati con COVID-19 moderato o severo (sintomi respiratori, febbre, segni radiologici di polmonite moderata con l'aggiunta dei seguenti criteri: RR > 30 min; saturazione di ossigeno < 93% in aria ambiente, PaO₂/FIO₂ < 300 mmHg)</p>	<p>Studio che comprende due parti. La prima parte è interventistica di fase II, a braccio singolo su pazienti trattati con il farmaco in studio</p> <p>La seconda parte è osservazionale, di coorte, prospettica, e include tutti i pazienti valutati per la somministrazione del farmaco ma non inclusi nella prima parte di fase II (che presentavano criteri di esclusione della parte I)</p>	<p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/INHIXACOV19_documents.zip</p>
Colchicina per contrastare la risposta infiammatoria in corso di polmonite da COVID-19, "Colchicine to counteract inflammatory response in COVID-19 pneumonia"	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia - Sicurezza - Tempo di miglioramento clinico 	<p>310 pazienti (età ≥ 18 aa) con polmonite da COVID-19, a rischio basso o intermedio</p>	<p>Parte prima interventistica: somministrazione di enoxaparina 60 mg/die, 80 mg/die o 100 mg/die rispettivamente per i range di peso 45-60 kg, 61-100 kg, > 100 kg (per 14 gg)</p> <p>Parte seconda osservazionale: somministrazione di enoxaparina 40 mg/die (profilassi TEV standard) per 14 gg (la coorte osservazionale è gruppo di confronto per la parte prima)</p> <p>RCT, di fase II, in aperto, 2 bracci, multicentrico</p> <p>Somministrazione di colchicina 1 mg/die + terapia standard per 21 giorni</p> <p>Gruppo di controllo: terapia standard</p>	<p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/ColCOVID_documents.zip</p>

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Trattamento con colchicina di pazienti affetti da malattia da coronavirus (COVID-19): uno studio pilota	<ul style="list-style-type: none"> – Efficacia – Sicurezza – Tasso di peggioramento clinico – Mortalità a un mese 	308 pazienti di età ≥ 18 aa, con polmonite da COVID-19, con presenza di deficit di saturazione d'ossigeno e che richiedono assistenza in regime di ricovero ospedaliero (SpO2 $< 94\%$ e rapporto PaO2/FiO2 da 350 a 200)	Somministrazione di colchicina 0,5 mg tre volte/die se peso < 100 kg; 1 mg due volte/die se peso > 100 kg Gruppo di controllo: terapia definita dal centro	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/colchicina_Documenti.zip
An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care	<ul style="list-style-type: none"> – Mortalità – Durata della degenza ospedaliera – Tempo di inizio della ventilazione assistita (o del ricovero in terapia intensiva) 	<p>Pazienti ospedalizzati che ricevono tutti lo Standard of Care (SOC) locale</p> <p>Numero campionario non definito a priori</p> <p>Pazienti adulti (> 18 anni) che sono già ospedalizzati per COVID-19 (malattia da lieve a grave)</p>	<p>Somministrazione di SOC + remdesivir 200 mg al giorno 1, poi 100 mg QD EV per complessivi 10 gg</p> <p>Somministrazione di SOC + idrossiclorochina (2 dosi da 800 mg a distanza di 6 ore tra di loro, poi 400 mg ogni 12 ore per 10 gg) o clorochina (se idrossiclorochina non disponibile)</p> <p>Somministrazione di SOC + lopinavir/r 400/100 mg per via orale BID per 14 gg</p> <p>Somministrazione di SOC + lopinavir/r 400/100 mg per via orale BID per 14 gg + IFN beta 1a 10 mcg per via EV QD o per 6 giorni oppure 44 mcg sc 3 volte/settimana</p> <p>Gruppo di controllo: Standard of Care (SOC)</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Solidarity_Documenti.zip

TABELLA III - Trial con i relativi promotore, fase del trial, versione del protocollo e codici di registrazione

Titolo trial	Promotore	Fase del trial	Versione Protocollo	Codici Registrazione
Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia	Istituto Nazionale Tumori	2	n. 1.3 marzo 18 del 2020	– EudraCT Number 2020-001110-38 – ClinicalTrials.gov identifier NCT04317092
Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia	2	n. 2 del 25 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001386-37
A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia	F. Hoffmann-La Roche Ltd	2	n. 1 del 18 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001154-22
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	Gilead Sciences, Inc	3	n. 1 del 24 febbraio 2020	– EudraCT Number 2020-000842-32 – ClinicalTrials.gov identifier NCT04292899
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19	Gilead Sciences, Inc	3	n. 1 del 24 febbraio 2020	EudraCT Number 2020-000841-15 e ClinicalTrials.gov identifier NCT04292899
A phase 2/3, randomized, open-label, parallel group, 3-arm, multicenter study investigating the efficacy and safety of intravenous administrations of emapalumab, an anti-interferon gamma (antiIFN γ) monoclonal antibody, and anakinra, an interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist, versus standard of care, in reducing hyper-inflammation and respiratory distress in patients with SARS-CoV-2 infection	Swedish Orphan Biovitrum AB	2-3	n. 3.0 del 20 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001167-93
Pilot study on the use of sarilumab in patients with COVID-19 infection (COVID-SARI)	ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano.	2	n. 3.1 del 15 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001745-40
An adaptive phase 2/3, randomized, double-blind, placebo controlled study assessing efficacy and safety of sarilumab for hospitalized patients with COVID-19	Sanofi- Aventis.	2-3		EFC16844
Chloroquine/hydroxychloroquine prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting; a randomized, placebo-controlled prophylaxis study (COPCOV)	Università di Oxford	2	n. 2 del 23 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001441-39
Hydroxychloroquine sulfate early administration in symptomatic out of hospital COVID-19 positive patients (Hydro-Stop-COVID-19 Trial)	ASUR-AV5 Ascoli Piceno	2	n. 1 dell'8 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001558-23
MultiCentre, randomised, Phase IIa clinical trial evaluating efficacy and tolerability of Baricitinib as add-on treatment of patients with COVID-19 compared to standard therapy	Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	2	n. 2.1 del 9 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001955-42
Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19	Università di Bologna	2	n. 1 del 18 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001308-40
Colchicina per contrastare la risposta infiammatoria in corso di polmonite da COVID-19, "Colchicine to counteract inflammatory response in COVID-19 pneumonia", con codice di registrazione	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	2	n. 1.1 del 14 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001258-23
Trattamento con colchicina di pazienti affetti da malattia da coronavirus (COVID-19): uno studio pilota	Azienda Ospedaliera di Perugia	2	n. 1.13 del 6 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001475-33
An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care	Università di Verona	2	n. 10 del 22 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001366-11

del pH endosomiale, che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci, inoltre, interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-CoV-2.

Farmaci ad uso compassionevole

Gli attuali farmaci autorizzati dall'AIFA per un utilizzo compassionevole nel trattamento dei pazienti con COVID-19 sono: canakinumab (Ilaris), remdesivir, ruxolitinib, solnatiside.

Nella Tabella IV sono mostrati i trial con i relativi outcome, popolazione di studio, tipo di intervento e link.

Nella Tabella V sono mostrati i trial con i relativi promotore, versione del protocollo e codice Registro delle sperimentazioni.

Analisi wavelet e modellistica deterministica

Krantz e Srinivasa Rao (12) propongono una valutazione basata su modelli di sottostima del coronavirus (COVID-19) in vari paesi in tutto il mondo, usando i metodi recentemente sviluppati con l'analisi armonica, per esempio sviluppando dati epidemici completi partendo da dati parziali usando l'approccio wavelet. Un modello permette di portare nuove informazioni, soprattutto predittive su ciò che non è stato direttamente osservato. Questo modello permette di predire variabili, come, per esempio, la persistenza del virus, o di calcolare la probabilità di trasmissione, dati importanti per la programmazione sanitaria. I ricercatori hanno raccolto dati sul COVID-19 dalle fonti ufficiali della WHO e del

TABELLA IV - Trial con i relativi outcome, popolazione di studio, tipo di intervento e link

Titolo di trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Managed Access Program (MAP) to provide access to canakinumab (Ilaris) treatment of cytokine release syndrome (CRS) in patients with COVID-19-induced pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> – Profilazione delle citochine nei pazienti IL-1, IL-2, IL-7, IL-6 – Stimolazione delle colonie di granulociti – Interferone-γ 10 – Proteina infiammatoria macrofagi 1-α – Fattore di necrosi tumorale-α 	<p>Età \geq 18 anni</p> <p>Diagnosi clinica del virus SARS-CoV-2 mediante PCR o mediante altra metodologia diagnostica approvata o, con diagnosi presuntiva di COVID-19</p>	<p>La dose di canakinumab è di 600 mg in 250 mL di destrosio al 5% infuso per via endovenosa per 2 ore</p> <p>La dose non deve superare circa 10 mg/kg</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1143282/Canakinumab_documenti.zip
Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV-2 (CoV) Infection	<ul style="list-style-type: none"> – Tasso di incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento 	<p>5000 partecipanti di età \geq 18 anni, ricoverati con SARS-CoV-2 confermato mediante PCR o contatto noto del caso confermato con sindrome coerente con COVID-19 con PCR e richiesta di ventilazione meccanica invasiva con funzione renale adeguata con velocità di filtrazione glomerulare stimata \geq 30 mL/min e ALT \leq 5 x limite superiore della norma</p>	<p>Dose singola di carico per RDV 200 mg EV il giorno 1 di trattamento seguito da dosi di mantenimento giornalieri di 100 mg EV nei giorni 2–10, per un massimo di 10 giorni in totale</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1144520/Remdesivir_documenti.zip
Ruxolitinib Managed Access Program (MAP) for patients diagnosed with COVID-19 and have severe/very severe lung disease (CINC424, RUXOLITINIB, JAKAVI)	<p>Accesso alla terapia con ruxolitinib per i pazienti eleggibili con diagnosi di malattia COVID-19 grave/molto grave</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti di età \geq 6 anni 2. Pazienti con diagnosi clinica di infezione da SARS-CoV-2, attraverso anticorpi sierici positivi (IgM o IgG) o mediante PCR o mediante altra metodologia diagnostica approvata 	<p>Per pazienti di età \geq 6-$<$12 anni, la dose è di 5 mg QD (una volta al giorno)</p> <p>Per pazienti di età \geq 12 anni, la dose è di 5 mg BID</p> <p>La durata raccomandata del trattamento è di 7 giorni, seguita da una valutazione clinica/radiologica. Il trattamento può essere prolungato fino a 28 giorni, se clinicamente indicato, e i benefici del trattamento superano i rischi</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1140695/Ruxolitinib_documenti.zip

(Continua)

TABELLA IV - (Continua)

Titolo di trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Programma di Uso Compassionevole con solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta	Edema da permeabilità polmonare	20 pazienti adulti positivi per SARS-CoV-2 e ricoverati in ICU e ventilati meccanicamente Presenza di ARDS con insorgenza acuta di insufficienza respiratoria ipossiêmica, infiltrati bilaterali, PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 mmHg e pressione positiva di fine espirazione (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP) ≥ 5 cm H ₂ O	Somministrazione per via inalatoria endotracheale, tramite dispositivo nebulizzatore (Aeroneb®), di 100 mg due volte al giorno per massimo 7 giorni	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Solnatide_documenti.zip

TABELLA V - Trial con i relativi promotore, versione del protocollo e codice Registro delle sperimentazioni

Titolo trial	Promotore	Versione Protocollo	Registro delle Sperimentazioni
Managed Access Program (MAP) to provide access to canakinumab (Ilaris) treatment of cytokine release syndrome (CRS) in patients with COVID-19-induced pneumonia	Novartis	30 marzo 2020	n. 57 il 07/04/2020 Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani di Roma
Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV-2 (CoV) Infection	Gilead Sciences, Inc	GS-US-540-5821 22 marzo 2020	n. 34 il 26/03/2020 Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani di Roma
Ruxolitinib Managed Access Program (MAP) for patients diagnosed with COVID-19 and have severe/very severe lung disease (CINC424, RUXOLITINIB, JAKAVI)	Novartis	25 marzo 2020	n. 47 il 02/04/2020 Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani di Roma
Programma di Uso Compassionevole con solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta	APEPTICO Forschung und Entwicklung GmbH	1.0 del 14 aprile 2020	n. 71 il 15/04/2020 Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani di Roma

Worldometer. Le variabili utilizzate sono la densità di popolazione, la percentuale della popolazione che vive nelle aree urbane, le popolazioni stratificate in tre fasce d'età, 0-14, 15-64, >65, i nuovi casi giornalieri (>10), il primo picco di infezione e gli intervalli temporali, che variavano in un range tra 8 e 16 giorni.

I ricercatori hanno utilizzato due equazioni differenziali accoppiate $s(t) = -\beta s(t)k(t)$ e $k(t)\beta s(t)$, dove $s(t)$ e $k(t)$ rappresentano i suscettibili e infetti al momento t e β è la percentuale di trasmissione che si considera che sia invariante entro l'intervallo di giorni per il quale sono stati calcolati i numeri di infezioni in ciascun paese. La differenza tra i numeri previsti dal modello e i numeri effettivi riportati all'interno dell'intervallo sono stati trattati come sottostimati (compresi quelli sottodiagnosticati). Per esempio, in Italia, in base ai dati della WHO, il modello matematico indicava, al 9 marzo, 30.223 casi che non sono stati registrati.

Nella Tabella VI sono mostrati i casi, i dati demografici, i casi giornalieri, i tassi di crescita e le sottostime fino al 9 marzo 2020 (12).

Conclusioni

La pandemia causata dal SARS-CoV-2 virus ha potenziato enormemente le sinergie tra le varie modalità di ricerca & sviluppo a livello internazionale. La possibilità di creare una modellistica genetica ed epidemiologica attraverso l'utilizzo della più grande potenza di calcolo e della più innovativa tecnologia a disposizione dell'uomo pone basi solide per una possibilità in tempi brevi di individuare un farmaco efficace e sicuro e di arrivare a una conoscenza precisa del virus e del suo comportamento. In una seconda parte di questo articolo, affronteremo i risultati degli studi farmacologici rispetto alle singole molecole sottoposte a sperimentazione.

TABELLA VI - Casi, dati demografici, casi giornalieri, tassi di crescita e sottostime fino al 9 Marzo 2020

Nazione	Casi di COVID-19	Decessi	Densità abitativa Km ²	Popolazione urbana 2020 (%)	Range temporale fino al primo picco	Range nuovi casi giornalieri fino al primo picco	Popolazione 0-14 anni (2018)	Popolazione 15-65 anni (2018)	Popolazione >65 anni (2018)	Modello basato sui casi sottostimati e sottodiagnosticati fino al 9 marzo 2020	N. casi dichiarati su n. casi infetti
Cina	80.761	3136	153	61	gen 22– feb 4	259–3884	17,9	71,2	10,9	12,03–89,2 milioni	1 su 149 fino a 1 su 1104
Italia	10.149	631	206	69	feb 22– mar 9	58–1797	13,3	64,0	22,7	30.223	1 su 4 4
Iran	8042	291	52	76	feb 21– mar 6	13–1234	24,5	69,3	6,2	266.213	1 su 3434
Corea del Sud	7513	58	527	82	feb 23– mar 3	27–851	13,0	72,6	14,4	18.809	1 su 4 4
Francia	1784	33	119	82	feb 27– mar 7	20–296	18,0	62,0	20,0	7931	1 su 5
Spagna	1690	35	94	80	feb 27– mar 9	12–557	14,7	66,0	19,3	87.405	1 su 53
Germania	1458	2	240	76	feb 27– mar 5	22–283	13,6	65,0	21,4	2277	1 su 3
USA	874	28	36	83	mar 2– mar 12	25–1652	18,7	65,5	15,8	1,21 milioni (dati insufficienti)	1 su 406 (dati insufficienti)

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Center for Disease Control and Prevention. Situation Summary. Centre for Disease Control and Prevention. 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases_updates/summary.html (Data ultimo accesso: 2/3/2020).
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 march 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Data ultimo accesso: 29/3 2020).
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 67. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200405-sitrep-76-covid-19.pdf?sfvrsn=6ecf0977_4 (Data ultimo accesso: 2/5/2020).
- World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506> (Data ultimo accesso: 20/3/2020).
- Ministero della Salute. Circolare n. 6360 del 27/02/2020 "COVID-19". Aggiornamento.
- National Health Institute. NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins. 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins> (Data ultimo accesso: 29/3/2020).
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11:222. <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeee1b9125cd> (Data ultimo accesso: 2/5/2020).
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382:1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- Baden LR, Rubin EJ. Covid-19-The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med.* 2020; 382:1851-2. doi: 10.1056/NEJMe2005477.
- Decreto Legge 17 marzo 2020, n. 18. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/17/20G00034/sg>.
- Agenzia Italiana del Farmaco. Sperimentazioni cliniche – COVID-19. Agenzia Italiana del Farmaco. 2020. <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19> (Data ultimo accesso: 2/5/2020).
- Krantz SG, Srinivasa Rao ASR. Level of underreporting including underdiagnosis before the first peak of COVID-19 in various countries: Preliminary retrospective results based on wavelets and deterministic modeling. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2020;41:857-9. doi: 10.1017/ice.2020.116.