



What's new?

코로나바이러스감염증-19 치료제와 백신 전망

서울대학교 의과대학 내과학교실

최평균

Vaccines and Treatment of Coronavirus Disease 2019

Pyoeng Gyun Choe

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

In December 2019, a new strain of betacoronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, which causes coronavirus disease 2019 (COVID-19), emerged in Wuhan, China. Subsequently, the virus quickly spread worldwide and the World Health Organization declared COVID-19 a global pandemic on March 11, 2020. In response to the pandemic, many researchers are working on repurposing existing drugs to alter the course of severe COVID-19, and are testing experimental treatments. Among antiviral agents, remdesivir, an RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, showed clinical benefit in a randomized clinical trial. In October 2020, the Food and Drug Administration approved remdesivir for treating hospitalized patients with COVID-19, making it the first drug approved for the disease. The race to produce safe, effective vaccines is also progressing at unprecedented speed, with over 200 under development and 45 candidates already being tested in human clinical trials (as of October 2020). (Korean J Med 2020;95:364-369)

Keywords: COVID-19; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Antiviral agents; Immunomodulation; Vaccines

서 론

코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)는 급성호흡기증후군 코로나바이러스-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)에 의한 호흡기 질환으로, 2019년 12월 중국 우한지역에서 처음 출현한 이후 전

세계로 급격히 퍼져 2020년 3월 11일 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 COVID-19의 대유행을 선언하였다[1]. WHO의 보고 자료에 따르면 2020년 10월 31일까지 전 세계적으로 4,500만 명 이상의 COVID-19 환자가 발생하였고, 이 중 118만 명이 사망하였으며 COVID-19 대유행은 세계 곳곳에 큰 사회경제적 여파를 주고 있다.

Received: 2020. 11. 2

Accepted: 2020. 11. 10

Correspondence to Pyoeng Gyun Choe, M.D., Ph.D., M.P.H.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-4187, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: draver@snu.ac.kr

Copyright © 2020 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

COVID-19가 처음 출현하여 대유행이 시작된 후, COVID-19의 치료제와 백신을 찾기 위한 노력이 다양한 분야에서 빠르게 진행 중이다. 안정성 이슈가 해결된, 기존에 승인을 받았거나 개발의 막바지에 도달한 항바이러스제 또는 다른 의약품을 이용한 임상시험이 치료제 개발을 위한 빠른 전략으로 채택되어 진행되고 있다[2]. SARS-CoV-2에 대한 효과적인 백신을 찾기 위한 노력도 공공 연구비의 적극적인 지원, 민간-공공 파트너십 프로그램 등을 통해 유례가 없을 정도로 빠르게 진행되어 바이러스 및 염기 서열이 확인된 지 수개월 만에 백신 후보들에 대한 임상 연구가 진행되고 있다[3]. 본고에서는 2020년 10월까지 발표된 자료를 중심으로 COVID-19 치료제와 백신의 개발을 위한 주요 임상시험 결과들을 살펴보았다.

본 론

치료제

SARS-CoV-2의 증식은 질병 초기에 뚜렷하여 상기도 혹은 하기도에서 측정된 바이러스 역가는 질병 초기에 가장 높고 점차 감소한다[4]. 반면 바이러스 증식에 대항하는 면역 반응은 시간이 지나면서 뚜렷해진다[5]. COVID-19의 치료제는 크게 항바이러스제와 면역기능 조절제로 구분할 수 있다.

항바이러스제

SARS-CoV-2의 세포 내 증식을 억제할 수 있는 항바이러스제는 바이러스의 세포 내 진입(angiotensin converting enzyme 2와 transmembrane serine protease 2를 이용) 과정, 세포막융합 및 세포 내 섭취, SARS-CoV-2 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) 혹은 RNA dependent RNA polymerase (RdRP)를 억제하는 물질들이다[6]. 바이러스의 증식은 COVID-19의 질병 초기에 주로 활발하므로, 항바이러스제가 질병이 후반기의 과면역반응 상태로 진행하기 전에 투여되어야 효과를 볼 가능성이 더 클 것으로 예상된다.

COVID-19의 유행이 시작된 이후, 여러 약물이 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 효과가 있는지 조사되었다. 이 중 세포막융합 및 세포 내 섭취 과정을 억제하는 hydroxychloroquine이나 3CLpro를 억제하는 lopinavir/ritonavir 약제는 시험관 내 실험에서는 항바이러스 효과를 보여 치료제로 기대를 모았으나[7,8], 잘 고안된 임상 연구에서 두 약제의 치료 효과는 입증되

지 못하였다[9,10]. 2020년 10월 현재, 잘 고안된 임상 연구를 통해 치료 효과가 입증된 항바이러스제로 렘데시비르(remdesivir)가 있다.

렘데시비르(remdesivir)

Remdesivir는 뉴클레오타이드 유사체로 RdRP를 억제하여 RNA 바이러스의 증식을 억제한다[7]. 원래 에볼라 바이러스 질환에 대한 치료제로 개발되고 있던 약제이나 시험관시험에서 다양한 코로나바이러스에 대해 강력한 항바이러스 효과를 보였고, 히말라야 원숭이를 이용한 동물시험에서도 SARS-CoV-2 바이러스를 접종하고 바로 투여하였을 때, remdesivir를 투여 받은 원숭이의 폐 조직에서 바이러스가 역가가 낮아지고 폐 손상 정도가 덜한 소견을 보여, COVID-19 치료제 후보 물질 중 가장 유력한 항바이러스제로 주목받았다[11].

Remdesivir를 이용한 이중 눈가림, 위약 대조 임상 연구는 중국에서 가장 먼저 수행되어, 그 결과가 2020년 4월 발표되었다[12]. 이 연구에서 remdesivir 치료군과 위약군에서 일차 평가변수로 산정한 회복 때까지 걸리는 시간이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하였는데, 이 연구는 중국에서 COVID-19 환자 수가 급격히 감소하여 목표했던 환자 수 453명 중, 절반 정도인 238명을 모집하는데 그쳐 remdesivir의 효과를 제대로 평가하지 못하였다는 한계가 있다. Remdesivir의 제조사인 길리어드사가 지원하는 임상시험도 비슷한 시기에 진행되었다. 이 임상시험의 디자인은 위약군을 두지 않고, 5일 치료군과 10일 치료군을 비교하는 임상시험으로, 이 연구에서 remdesivir 5일 치료군과 10일 치료군의 치료 효과나 부작용은 서로 비슷한 것으로 나왔다[13].

미국 국립보건연구원(National Institute of Health, NIH)이 주도한 adaptive COVID-19 treatment trial (ACTT) 임상시험은 COVID-19 치료제에 대한 평가를 위한 다국가, 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험으로, 우리나라를 비롯한 전 세계 10개 나라에서 73개 기관이 참여하였다. 2020년 2월 21일부터 4월 19일까지 진행된 ACTT-1은 COVID-19 폐렴 환자 1,062명을 대상으로 remdesivir 또는 위약을 10일간 투여하였는데, 위약군에 견주어 remdesivir 치료군에서 회복 기간이 31% (15일 → 11일) 단축되었다[14]. 이 결과를 근거로 미국 식품의약품 안전처는 2020년 5월 remdesivir를 중증 환자(산소포화도 94% 미만, 산소 치료 필요)에게 긴급 사용 허가를 승인하였고, 2020년 10월 COVID-19 입원 환자(12세 이상, 체중이 40 kg

이상의 환자)의 치료제로 정식 승인하였다[15].

면역 기반 치료제(immune-based therapy)

중증 COVID-19 환자의 병태생리에 과도한 염증의 유발에 중요한 역할을 하는 것을 고려할 때, 면역 반응을 조절하는 약제들이 중증 COVID-19 환자 치료에 보조 치료제로 많이 시도되고 있다[16]. 이러한 제제들로는 회복기 혈장과 같이 COVID-19에서 회복한 환자에서 얻는 제제들이 있고, 덱사메타손(dexamethasone)과 같이 면역 반응을 조절하는 면역조절제(immunomodulator)가 있다.

항체 치료제

회복한 환자의 혈장을 주입하는 혈장 치료는 전통적으로 치료법이 없는 감염병에 시도해 보는 방법이다. 일부 소규모의 임상시험에서 혈장 치료가 효과를 보인다는 자료들이 발표된 바 있으나[17,18], 아직 혈장 치료의 효과를 입증할 수 있는 잘 고안된 충분한 통계적 검증 능력을 갖춘 무작위배정 임상시험의 결과는 발표되지 않았다. 미국에서는 현재 Mayo Clinic의 확장 접근 프로그램을 통해 7만 명 이상의 환자에게 혈장 치료가 시행되었다. 이 프로그램의 치료 성적은 무작위배정 임상시험이 아니라 대조군이 없으므로 그 치료 효과를 판정하는 데 제한이 있으나, 치료를 받은 환자들의 자료를 후향적으로 분석하였을 때, 주입된 회복기 혈장의 항체가 높을수록 그리고 회복기 혈장이 진단 후 3일 이내에 신속하게 투여된 경우에, 항체가 낮은 혈장이 투여되거나 진단 후 3일 이후에 투여된 경우에 비해 사망률이 유의하게 낮았다[19]. COVID-19 환자에서 중화항체가 감염 후 4일째부터 비교적 일찍 생성되기 시작한다는 사실을 고려할 때[20], 항체 치료제가 치료 효과를 보이기 위해서는 질병 초기에 신속하게 투여되어야 할 것으로 보이나, 현실적으로 진단 후 빠르게 혈장 치료를 시행하는 게 어렵다는 문제가 있다.

SARS-CoV-2에 대한 단클론항체(monoclonal antibody) 치료제도 현재 여러 업체에서 임상시험이 진행되고 있다. Regeneron에서 생산한 혼합 단클론항체 제제인 REGN-COV2는 히말라야 원숭이와 햄스터를 이용한 동물 실험에서 예방 목적으로 투약하였을 때 하부 호흡기에서 바이러스 농도를 낮추고 폐 손상을 유의미하게 줄이는 소견을 보였다[21]. Lilly사에서 개발한 SARS-CoV-2에 대한 단클론항체 LY-CoV555는 외래에서 치료를 받은 경증 및 중등도 COVID-19 환자들을 대상으로

한 2상 임상시험에서 바이러스의 농도가 더 빠르게 감소하였고, 입원하는 비율이 위약군의 6.3%에서 1.6%로 유의미하게 감소한 소견을 보여, 치료 효과를 기대하게 하였다[22].

면역조절제

중증 COVID-19 환자에서 유발되는 과염증 반응이 폐 손상과 다발 장기부전의 발생에 이바지하는 것이 밝혀지면서, 스테로이드제처럼 강력한 항염증 치료제가 중증 COVID-19 환자에서 이러한 과염증 반응에 의한 악화를 줄여 치료 효과를 가져올 수 있다는 가설이 제기되었다. Randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) 연구는, 영국의 National Health Service의 176개 기관에서 시행된 다기관, 무작위배정, 공개 임상시험으로 COVID-19 입원 환자들을 대상으로 여러 가능성이 있는 치료 방법과 통상적 치료를 비교하는 연구이다. RECOVERY 연구에서 시도한 치료법 중 하나가 COVID-19 입원 환자에게 dexamethasone 6 mg을 10일 동안 투여하는 것인데, dexamethasone을 투여 받은 환자에서 28일 사망률이 통상적인 치료를 받은 환자들에 비해 유의하게 감소하였다(22.9% vs. 25.7%, age-adjusted rate ratio 0.83, $p < 0.001$) [23]. 이러한 사망률의 감소는 무작위배정 당시 인공호흡기 치료를 받는 환자들에서 두드러졌고, 무작위배정을 할 때 산소 치료를 받고 있지 않은 환자들에서는 dexamethasone 투여군과 통상 치료군 사이에 사망률 차이가 없었다.

과염증 반응에 관여하는 다양한 사이토카인 등을 대상으로 하는 면역조절제들이 중증 환자의 치료에 시도되고 있다. IL-6 receptor 억제제인 tocilizumab도 COVID-19 유행 초기부터 중증 COVID-19 환자의 치료제로 시도되고 있는 약제이나, 잘 고안된 무작위배정, 이중 눈가림 임상시험에서 중증 COVID-19 환자에서 사망률 개선이나 인공호흡기 치료를 받는 상태로 진행하는 것을 막는 것에 대한 효과를 보이는 데 실패하였다[24]. JAK1과 JAK2 억제제인 baricitinib도 중증 COVID-19 환자의 악화에 관여하는 여러 가지 사이토카인을 차단할 수 있어 치료제로 가능성이 제시되었고, ACTT-2 연구에서 remdesivir와 병합하는 것에 대한 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험이 수행되어 결과 발표를 기다리고 있다[25].

백신

아직 코로나바이러스를 포함하여 SARS-CoV-2에 효과가

확실하게 검증된 백신은 없다. COVID-19 대유행이 시작된 이후로, 효과적인 백신을 찾기 위한 노력이 전례 없이 빠르게 진행되고 있고, 2020년 10월 29일까지 불활성화 백신, 항원 추출 백신, DNA 백신, RNA 백신, viral vector를 이용한 백신 등 다양한 종류의 백신이 개발 중으로, 45개의 백신 후보가 임상시험에 들어갔으며, 156개의 후보가 전임상 개발 단계에 있다[26]. 이 중 지금까지 발표된 주요 백신 후보들의 임상시험 결과는 다음과 같다.

CanSino non-replicating adenovirus type-5 (Ad5) vectored vaccine

중국 생명공학기업인 CanSino에서 개발한 Ad5-nCoV는 복제 불능 아데노바이러스 벡터를 이용한 백신으로 Moderna의 mRNA-1273과 함께 2020년 3월 가장 먼저 임상시험을 시작한 백신 후보이다. 2020년 6월 결과가 발표된 1상 연구는 단일 센터, 공개 라벨, 비 무작위, 용량 증량 시험으로 18세에서 60세 사이의 건강한 성인 108명을 각각 36명씩 저용량(5×10^{10} 바이러스 입자), 중간 용량(1×10^{11} 바이러스 입자) 및 고용량(1.5×10^{11} 바이러스 입자) 그룹에 배정하였다. 그 결과 저용량 및 중간 용량 그룹보다 고용량 그룹에서 더 높은 면역 반응이 유도되었지만, 반응원성(reactogenicity)도 더 높아, 일부 환자는 심한 발열, 피로감, 호흡곤란, 근육통, 관절통 등을 호소하였다[27]. 2상 연구는 603명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험으로 2020년 4월 시행되어, 그 결과가 2020년 7월 발표되었다. 그 결과에 따른 저용량 Ad5-nCoV의 안정성이 확인되었으며, 대부분 피험자에서 1번 접종만으로 유의한 면역 반응이 유도되었다[28].

University of Oxford/Astrazenaca non-replicating chimpanzee adenovirus-vectored (ChAdOx1 nCoV-19) vaccine

옥스퍼드대학교 연구팀과 Astrazenaca가 개발한 ChAdOx1 nCoV-19 백신은 SARS-CoV-2의 spike 단백질의 전체 염기 서열을 복제 불능 원숭이 아데노바이러스 벡터에 삽입하여 만들어졌다. 옥스퍼드대학교 연구팀이 이 백신의 1상 연구 계획을 발표하였을 때, 기존의 백신 임상 연구의 패러다임을 뒤집는 획기적인 기획으로 주목을 받았다. 전통적인 백신 연구의 1상 연구는 수십 명의 피험자를 모집하여 백신의 면역 원성, 안정성 등을 평가하는 연구이나, 옥스퍼드 연구팀은 백신의 효과 평가의 기간을 단축하기 위해 1상 연구부터

1,000명 이상의 환자를 모집하여 ChAdOx1 nCoV-19 백신 또는 수막알균 백신을 접종하는 참가자 눈가림, 다기관, 무작위배정 연구를 시행하여 백신의 면역원성, 안정성과 함께 현장에서의 효능까지도 함께 평가하겠다고 발표하였다. 1,077명이 참여한 1상 연구의 중간 결과가 2020년 7월 발표되었는데, 1회 접종 후 미세중화항체분석 및 50% 플라크 감소 중화항체 검사법으로 측정된 SARS-CoV-2의 중화항체반응은 각각 91%와 100%로 확인되었고, 10명의 피험자는 첫 번째 접종 후 28일 후 추가 접종을 받았고, 100%에서 중화항체의 생성이 확인되었다[29]. 현재 연령층을 확대하여 2상 시험과 3상 시험이 진행 중이다.

Moderna mRNA vaccine (mRNA-1273)

mRNA-1273 백신은 Moderna와 미국 NIH 산하 국립알레르기전염병연구소(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)가 공동으로 개발한 백신으로, 바이러스와 숙주 세포막이 융합되기 전 상태(prefusion conformation)의 S 단백질을 발현시키는 mRNA를 사람에게 주입하는 것이 주요 기전이다[30]. mRNA로부터 단백질을 합성하는 자연스러운 생물학적 현상인 '번역(translation)'을 통하여 면역을 획득할 수 있다는 점이 다른 기전을 갖는 백신과의 차별점이고, 바이러스의 염기서열이 분석되면 바로 백신을 개발할 수 있어 빠르게 개발할 수 있다는 장점이 있다. 실제 CanSino의 Ad5-nCoV 백신과 함께 가장 먼저 임상시험을 시작한 백신 후보 중 하나이다.

mRNA-1273 백신의 1상 연구는 용량을 늘리는 공개 라벨 디자인으로 45명의 건강한 18-55세 성인을 대상으로 진행되었다. mRNA-1273을 28일 간격으로, 25 ug, 100 ug 또는 250 ug을 2번 접종하였을 때, 모든 환자에서 SARS-CoV-2에 대한 중화항체 생성이 확인되었고, 항체 역가는 회복기 혈청에서 발견되는 것과 유사하거나 높은 경향을 보였다[31]. 55세 이상의 성인을 대상으로 한 1상 연구도 진행되었고, 이 연령대에서 mRNA-1273 백신 25 ug과 100 ug을 28일 간격으로 2번 접종하였을 때, 100 ug을 접종 받는 경우 더 높은 중화항체 반응이 유도되었고, 부작용은 가벼운 수준이었다[32]. 현재 효능을 평가하기 위해 18세 이상 성인 3,000명을 대상으로 3상 무작위배정, 층화, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이 진행 중이다.

BioNTech/Pfizer 3LNp-mRNA vaccine

독일의 바이오 회사인 BioNTech와 Pfizer는 4가지 지질 나노 입자로 캡슐화 된 뉴클레오사이드 변형 mRNA 백신 후보 중 최적의 COVID-19 백신 후보를 찾기 위한 1상 임상시험을 독일과 미국에서 진행하였다. 독일에서 45명의 19-54세 성인이 참여하여 진행된 1상 임상시험에서 BNT162b1을 10 ug, 30 ug, 100 ug을 21일 간격으로 두 번 투여하였을 때, 모든 환자에서 중화항체 반응이 유도되었고, 항체 역가는 회복기 환자의 항체 역가 평균보다 높았다[33]. 미국에서 18-55세 성인 및 65-85세 성인 195명이 참여하여 진행된 1상 임상시험에서 BNT162b2가 BNT162b1과 비슷한 정도의 면역유도를 보였고, 반응원성은 더 낮아 부작용이 보다 가벼운 것으로 나타났다[34].

Beijing institute of biological products/Sinopharm inactivaed vaccine (BBIBP-CorV)

BBIBP-CorV는 전통적인 불활성화 백신 제조 기법으로 제작된 불활성화 백신으로 중국에서 시행한 1상 및 2상 연구 결과가 2020년 10월 발표되었다. 192명의 피험자를 대상으로 한 1상 임상시험과 448명의 피험자를 대상으로 한 2상 임상시험을 진행하였으며, BBIBP-CorV 2 ug, 4 ug, 8 ug를 28일 간격으로 두 번 투여하였을 때, 모든 환자에서 중화항체의 생성이 유도되었으며, 생성된 중화항체의 양은 투여 용량에 비례하여 증가하였다[35]. 접종 부위 통증이나 발열 등 대수롭지 않은 부작용이 있었으나 심각한 부작용은 없어, 현재 3,000명의 피험자를 대상으로 한 3상 연구가 진행 중에 있다.

결 론

COVID-19의 출현은 이전에 경험해 보지 못한 것을 경험하게 하고 있고, 다양한 노력으로 효과적인 치료제와 백신을 개발하기 위한 경주가 세계 곳곳에서 빠르게 진행되고 있다. COVID-19 치료제 중에서는 현재까지 remdesivir가 잘 고안된 임상시험에서 COVID-19 폐렴 환자의 치료 기간을 단축하게 하는 것이 입증되었고, dexamethasone은 산소 치료 이상이 필요한 중증 COVID-19 환자에서 사망률 개선 효과가 입증되었다. 현재 1상 임상시험에서 체액 및 세포 면역 반응을 잘 유발하고 안전성 및 내약성에는 별 문제가 없는 것이 확인되어 2b/3상 임상시험을 시행 중인 백신 후보 물질도 여러 종류가 있어, COVID-19에 대한 효과적인 백신 개발에 대

한 기대를 하게 하고 있다. COVID-19 치료 및 백신을 연구한 결과들이 계속 발표되고 있어 지속해서 관심을 가지고 있어야 한다.

중심 단어: 코로나19; 급성호흡기증후군 코로나바이러스-2; 항바이러스제; 면역조절제; 백신

REFERENCES

1. Choe PG, Kang EK, Lee SY, et al. Selecting coronavirus disease 2019 patients with negligible risk of progression: early experience from non-hospital isolation facility in Korea. *Korean J Intern Med* 2020;35:765-770.
2. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* 2020;367:1412-1413.
3. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing COVID-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med* 2020;382:1969-1973.
4. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672-675.
5. Kang CK, Han GC, Kim M, et al. Aberrant hyperactivation of cytotoxic T-cell as a potential determinant of COVID-19 severity. *Int J Infect Dis* 2020;97:313-321.
6. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020;323:1824-1836.
7. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-271.
8. Kang CK, Seong MW, Choi SJ, et al. In vitro activity of lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 at concentrations achievable by usual doses. *Korean J Intern Med* 2020;35: 782-787.
9. 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;382:1787-1799.
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Oct 8 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>.
11. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020;585:273-276.
12. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-1578.

13. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020 May 27 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>.
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report. *N Engl J Med* 2020 Oct 8 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
15. U. S. Food & Drug Administration. FDA approves first treatment for COVID-19 [Internet]. Silver Spring (MD): FDA News Release, c2020 [cited 2020 Oct 31]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>.
16. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment?. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e428-e436.
17. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, et al. Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e149.
18. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:460-470.
19. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv* 2020 Aug 12 [Epub]. <http://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>.
20. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71:1930-1934.
21. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020 Oct 9 [Epub]. <http://doi.org/10.1126/science.abe2402>.
22. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Oct 28 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>.
23. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 Jul 17 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
24. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Oct 21 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>.
25. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:e30-e31.
26. World Health Organization (WHO). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. Geneva (CH): WHO, c2020 [cited 2020 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
27. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020;395:1845-1854.
28. Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479-488.
29. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:467-478.
30. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 2020;586:567-571.
31. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 Jul 14 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>.
32. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2020 Sep 29 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>.
33. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586:589-593.
34. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020 Oct 14 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
35. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2020 Oct 15 [Epub]. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8).