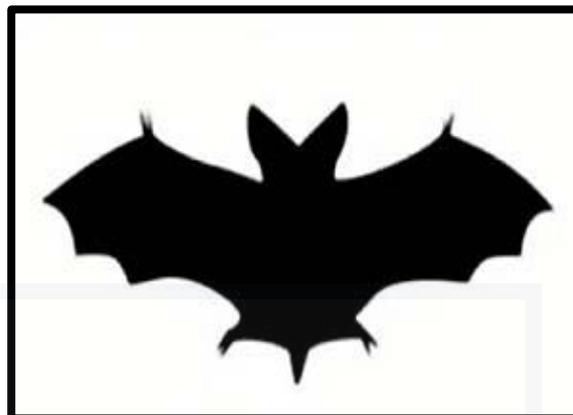
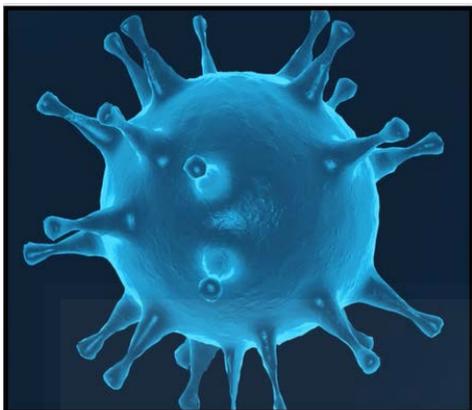


**PDF5: la prevenzione (possibile ed efficace) dal gennaio 2021, cioè il vaccino.**



In questo 14° aggiornamento, al 9 luglio 2021, della relazione iniziata il 2 marzo 2020, integreremo il PDF4 (unica prevenzione effettuabile fino a dicembre 2020), parlando del vaccino, somministrato dal gennaio 2021. **La parte più interessante sarà in PDF8 a e b (domande sui vaccini).**

Qui parleremo di:

1. Cosa è un vaccino e a cosa serve, a pagina 1.
2. I principi scientifici che portano alla costruzione di un vaccino, a pagina 8.
3. Storia del vaccino, a pagina 11.
4. Fasi della certificazione di un vaccino, a pagina 12.

Appendice 1. Tutti i vaccini sono attualmente necessariamente autorizzati "in emergenza", a pagina 13.

**1. Cosa è un vaccino e a cosa serve.**

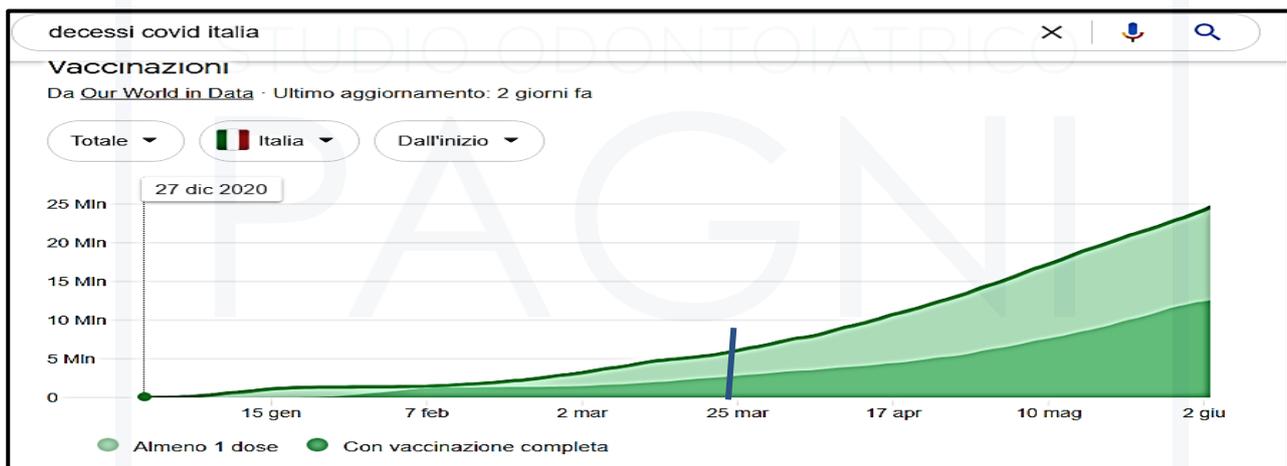
**Ad oggi non esiste un farmaco in grado di uccidere il coronavirus Sars-CoV-2 nell'uomo** (esiste però in vitro, cioè nelle provette di un laboratorio). Pfizer sta facendo progressi con un farmaco, una proteasi che vedremo parlando dei vaccini. Esistono però **ottimi medicinali per tentare di curare le complicanze ospedaliere** (eparina, ossigeno, cortisone etc. vedi a PDF 3:

Terapie), sempre che la carica virale del paziente e le sue condizioni di salute generali lo consentano.

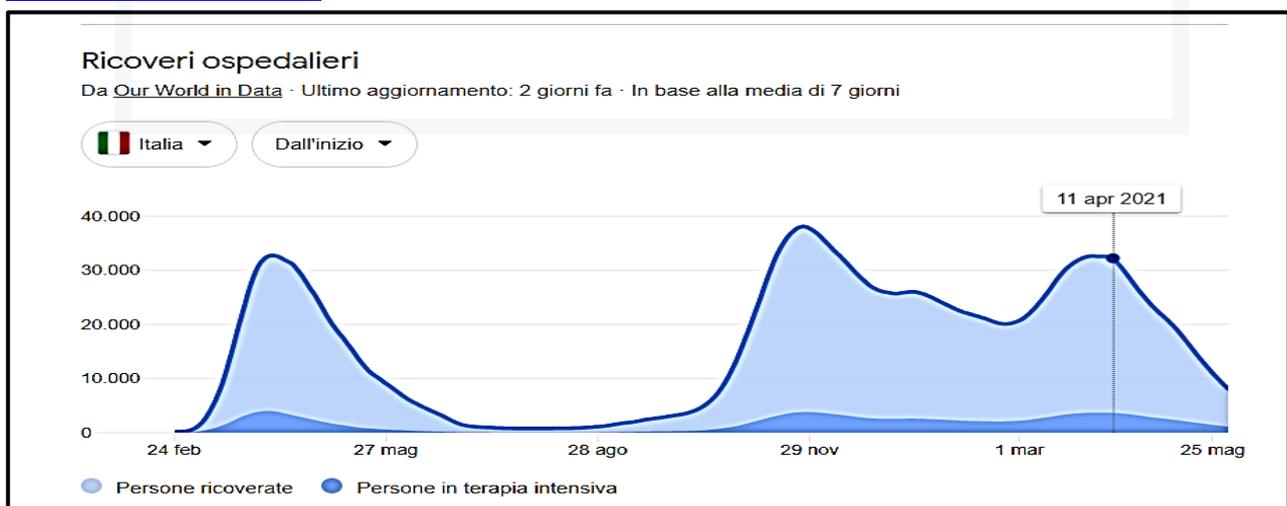
**Conseguentemente allo stato attuale il vaccino è l'unica arma di prevenzione e cioè di difesa e i clamorosi risultati del suo uso dai primi mesi del 2021, nel mondo e in Italia lo stanno dimostrando.**

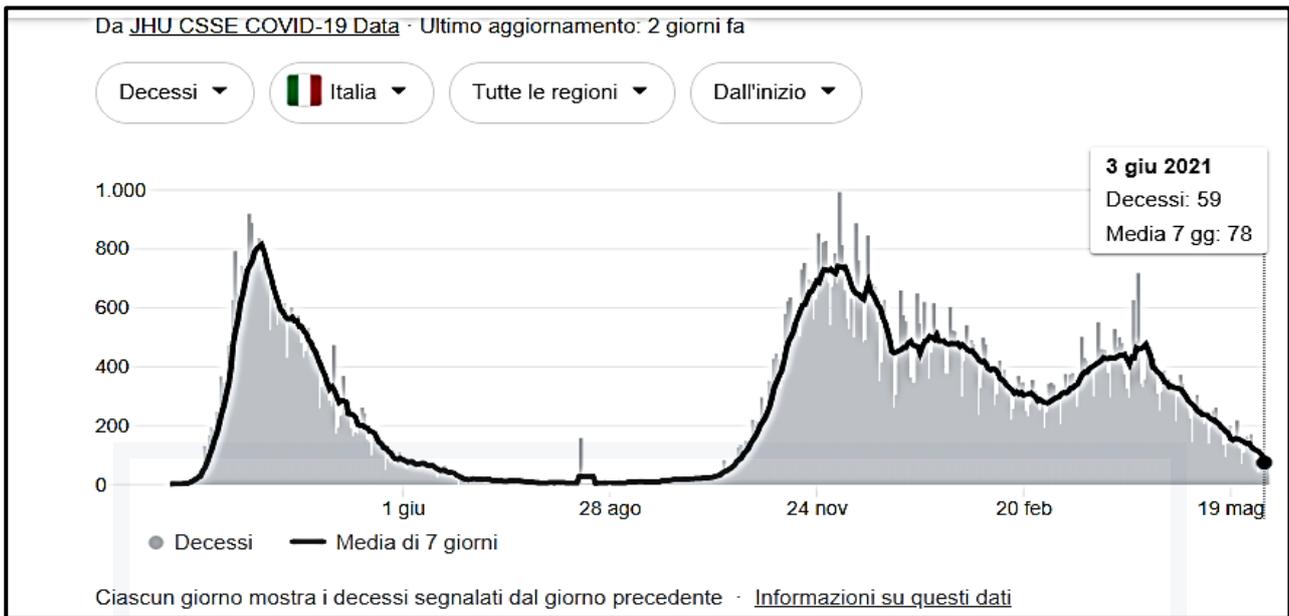
Le vaccinazioni stanno ottenendo in USA, Israele, Gran Bretagna e ovunque siano somministrati (quelli giusti... ) come **pure in Italia risultati eclatanti con crollo del numero dei decessi.**

**Abbiamo oggi infatti un numero di decessi inferiore ai 50 quotidiani dopo mesi di mortalità dell'ordine di 500/1.000 al giorno, come indicano i diagrammi sottostanti.**

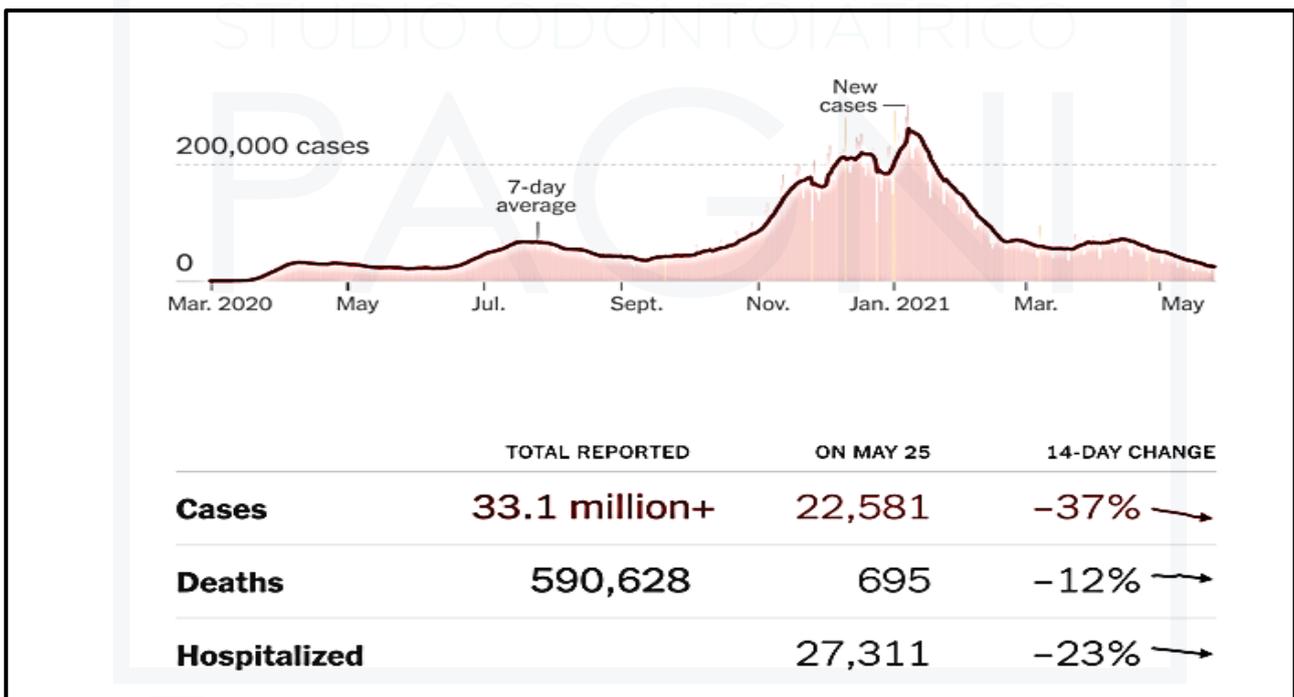


[in Italia: all'aumento a delle vaccinazioni \(vedi sopra\) corrisponde la riduzione dei ricoveri \(vedi sotto\).](#)





[Decremento parallelo dei decessi in Italia \(sopra\) e in USA \(sotto\), con l'aumento delle vaccinazioni.](#)



Comunque dovremo molto probabilmente per un certo periodo di tempo:

- ripetere **per qualche anno un richiamo** con un vaccino tarato sulle nuove varianti (per esempio l'indiana) assieme al normale vaccino antinfluenzale,
- copiando i saggi cittadini giapponesi **indossare la mascherina all'aperto se in presenza di altre persone, o in casa in presenza di estranei.**

Un soggetto vaccinato può infatti, in misure bassissime peraltro, riammalarsi e quindi contagiare sia un cittadino non vaccinato sia un cittadino vaccinato, che però abbia sviluppato una scarsa risposta immunitaria, e lo stesso potrebbe capitare al soggetto vaccinato se il grado di immunizzazione stesse decrescendo (dopo qualche mese peraltro) incrociando un soggetto inconsciamente infetto e contagioso.

Un distanziamento “intelligente”, sarà comunque sempre una buona norma.

Un ragionamento semplice:

sappiamo che la copertura del vaccino è eccezionale ma non assoluta (95% per Pfizer e Moderna e 70% per Astra e Johnson Johnson), ma a meno di controllare con tests sierologici il livello di anticorpi nel nostro sangue, non si sa il livello di anticorpi sviluppati dal singolo individuo, e per quanto tempo si manterrà.

E allora: se avessimo accanto un individuo no wax, forse infetto asintomaticamente o con malattia in incubazione?

### Premessa per comprendere i vaccini.

Quando siamo attaccati da un agente patogeno, siamo difesi dall' "immunità immediata generica" del nostro sistema immunitario, non particolarmente potente ma comunque immediata e utile per le infezioni leggere.

Per avere una immunità specifica ed efficiente occorrono almeno due settimane, grazie all' "immunità adattiva" che interverrà con anticorpi e cellule immunitarie (linfociti) per integrare l' immunità immediata dopo avere “conosciuto il germe patogeno”.

In queste due settimane però la malattia può aggravarsi e anche irreversibilmente.

Il vaccino ha questo scopo: presentando al nostro organismo un “facsimile innocuo”, del coronavirus Sars-Cov—2 come vedremo nei PDF 6 e 7, lo “addestra” a preparare anticorpi e cellule di difesa velocissimamente, capaci

di riconoscere il germe grazie alla loro “memoria”, e con altissima probabilità saremo salvi.

In tal modo quando “l’agente patogeno, nel nostro caso il coronavirus Sars-CoV-2 ci dovesse infettare, il nostro sistema immunitario lo riconoscerà SUBITO, e sarà già immediatamente pronto a difenderci da infezione e malattia.

Il vaccino ideale impedirebbe oltre alla malattia anche il contagio, ma (per il vaccino Pfizer vedi PDF 6, ci dovremmo essere, questo sembra comunque sicuro per i vaccini a mRNA).

Un vaccino serve per ottenere l’immunità di gregge (meglio “di comunità”), prima che il virus continuando a circolare nelle popolazioni non vaccinate possa sviluppare una mutazione resistente all’attuale vaccino (che comunque in sei settimane si potrebbe adeguare).

È quindi urgente l’immunizzazione di almeno il 70% della popolazione (cioè che tutti si vaccinino, per ridurre a livelli ragionevoli e controllabili i contagi).

3 maggio, dal New York Times:

secondo Apoorva Mandavilli che ha interrogato numerosi scienziati: sarà molto difficile se non impossibile raggiungere l’immunità di gregge (herd immunity) a causa della numerose varianti in arrivo.

La vaccinazione (immunizzazione) del 70% della popolazione non sarà sufficiente, occorrerà almeno l’80/90%, irraggiungibile nelle fasce povere, sottoculturate in genere, inclusi i pericolosissimi (per se e per gli altri) no-vax.

La malattia persisterà a lungo, con indice di mortalità comunque assolutamente inferiore.

Senza vaccino (come avevano pensato inizialmente nei paesi anglosassoni Johnson e Trump, e Bolsonaro) si sarebbe potuti arrivare ad una immunità di gregge, al prezzo di decine di milioni di morti e non “solo” 2 milioni entro fine 2021 come si ipotizzava a inizio 2020, oggi siamo a 4 milioni!

Rapidamente Boris Johnson cambiò idea, e Donald Trump anche se ufficialmente insisteva nella negazione della malattia, ha avuto il merito, seguendo il consiglio di Fauci, di finanziare il vaccino Moderna con 2 milioni di dollari.

Essendo arrivati ora a luglio 2021 a 4 milioni di decessi “ufficiali”, nel mondo senz’altro passeremo di gran lunga questa cifra a causa della difficoltà di vaccinare tutto il mondo.

Nel PDF 9 leggeremo che **i numeri ufficiali dei decessi vanno per lo meno triplicati!** La formazione di nuove mutazioni, renderà necessaria la costruzione di **nuovi vaccini ad hoc** (Pfizer e Moderna stanno già allestendo il terzo richiamo comunque, per il momento non tanto per le mutazioni quanto per la durata dello stato di immunità (6, 7, 8, 9, 12 mesi?).

Indubbiamente occorrerà seguire l’andamento delle future mutazioni per aggiornare gli attuali vaccini a eventuali nuove prevedibili mutazioni.

Attualmente si presume che **l’immunità di gregge interessi solo il 10% scarso della popolazione europea.**

**Il vaccino probabilmente non eradiccherà il virus, ma** nel caso ipotetico che comunque si sviluppasse la malattia in soggetti non adatti alla vaccinazione o no wax, **ne ridurrà la gravità a livello di un’influenza stagionale.**

#### Considerazione.

Ad oggi, sembra che i soggetti vaccinati “efficacemente” saranno immuni dalla malattia (cioè non si ammaleranno, e nel caso solo in forma lieve, e questo non è poco!).

Va detto che in percentuale bassissima, dal 5% per vaccini a mRNA Pfizer e Moderna), al 30% di Astra Zeneca al 50% dei vaccini cinesi (vedi PDF8), un soggetto in cui la vaccinazione è stata “inefficace” può ammalarsi comunque di una **prima infezione (come se appunto non fossero stati vaccinati (vedi situazione catastrofica in Perù Brasile Cile ed Ungheria col vaccino cinese vedi PDF9: I numeri della Pandemia).**

Non si può neppure quindi escludere che un soggetto vaccinato “efficacemente”, **si possa comunque reinfeettare, ammalandosi o meno (e questo riguarda il 2% dei vaccinati)** in particolare nel caso di nuove mutazioni resistenti al vaccino concepito per il virus precedente.

**I test effettuati in Israele, in data 3 marzo e gli studi a Firenze dal prof. Gianmaria**

Rossolini sul vaccino Comirnaty di Pfizer confermano l'efficacia al 94% dando notizie di non solo "efficace copertura" dalla malattia per il soggetto vaccinato, ma anche "assenza di potere contagiare terzi".

Comunque sarà **prudente continuare con le mascherine e il distanziamento ancora per lungo tempo**, sia per i soggetti vaccinati per se stessi (non è chiaro per il momento quanto tempo dura la loro copertura anche se efficiente) che per rispetto del prossimo (non vaccinato, oppure a scadenza del periodo di copertura).

Sicuramente occorrerà effettuare un "richiamo" annualmente (come per il vaccino influenzale) per due motivi:

- la durata effettiva dell'effetto immunizzante sui ceppi per i quali il vaccino è stato programmato (ancora non è stata verificata),
- comparsa di mutazioni contro le quali gli attuali vaccini non riescano ad agire (vedi PDF8).

In base alla tecnica adottata per la costruzione di un vaccino, possiamo distinguere **4 gruppi di vaccini**.

**Gruppo 1.** Vaccini contenenti acidi nucleici: Inovio (USA), AnGes (Giappone) a base di DNA e Comirnaty di Pfizer/BionTech (USA e Germania), Moderna (USA) a base di mRNA.

Curevac ritirato dal commercio (Germania).

**Gruppo 2.** Vaccini contenenti proteine virali: NVX CoV 2373 di Novavax (USA)/Covax (India), Clover Biopharm (Cina), GSK (GB), Vaccini Suberana 2 e 3 (Cuba).

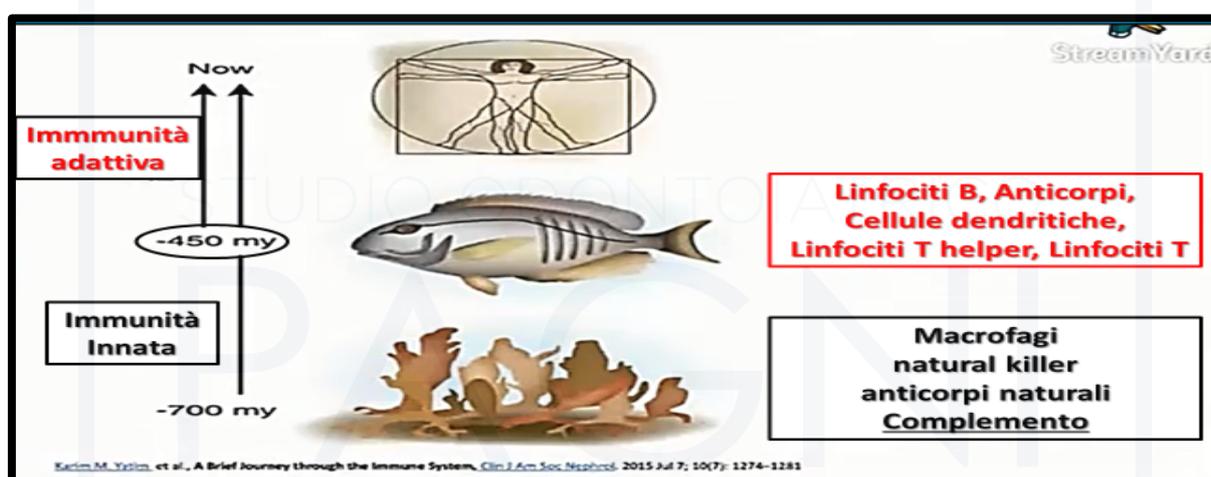
**I vaccini del gruppo 1 (Pfizer e Moderna essenzialmente) e 2 Novavax sono descritti nel prossimo PDF 6.**

**Gruppo 3.** Vaccini costruiti con la tecnica dei vettori virali, non replicanti: Vaxzevria (ex Astra Zeneca (GB)/IRBM (Italia), Reithera (Italia), Jansen Covid-19, Johnson e Johnson (USA), Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Russia), Cansino Biologic (Cina),

**Gruppo 4. Vaccini costruiti con la classica tecnologia del virus inattivato, a pagina 31: Clover (USA), Sinopharm (Cina), Sinovac (Cina), Bharat BioTech Covaxin (India).**

**I vaccini dei gruppi 3 e 4 (Astra, Johnson e Johnson Sputnik e cinesi essenzialmente) e 2 sono descritti nel successivo PDF 7.**

## **2. I principi dell'immunologia che portano alla costruzione del vaccino.**



Contributo del dottor Lorenzo Emmi, specialista Allergologia e Immunologia clinica, professore a contratto AOU Careggi. Nel **cerchio** "450 my" significa 450 milioni di anni.

Nello schema sopra, vediamo come abbiamo già accennato sinora si reputava esistessero **due classici tipi d'immunità** nel nostro corpo:

**L'immunità innata (ancestrale),** comparsa sin all'inizio dell'età evolutiva, dalle spugne (forma di vita primitiva) fino a noi, che ha queste caratteristiche:

1. **è immediata** (agisce cioè poche ore dopo l'attacco di un agente patogeno) **ed è quindi indispensabile**, data la lentezza della immunità adattiva come vedremo, in quanto moriremmo se non intervenisse immediatamente questo "esercito di pronto impiego",

2. **ma non ha memoria** (quindi non riconosce virus, germi etc. già contattati precedentemente), ma li **combatte comunque immediatamente con una certa efficienza, altrimenti moriremmo all'istante.**

Collabora comunque fattivamente con le **sue cellule chiamate macrofagi** (cellule difensive che "mangiano e tritano il nemico") ed un complemento alla più raffinata immunità adattiva.

**L'immunità adattiva, comparsa 450 milioni di anni fa, con l'evoluzione biologica dai pesci a noi (homo sapiens):**

1. **non è immediata.** Necessitano alcuni giorni per azionare sia i **linfociti B/plasmacellule**, che producono milioni di anticorpi specifici, che i **linfociti T** e altre cellule specializzate nella difesa (Vedi Parte 1).

2. **però ha memoria** (quindi riconosce virus, germi etc. ma non subito).

Comunque l'immunità ancestrale è anche la parte iniziale dell'immunità adattiva nel nostro corpo, in quanto come detto prima **contribuiscono i macrofagi, il complemento ed altre cellule.**

In base a questa caratteristica (della memoria cioè), noi possiamo fare i **vaccini**, che consistono **nella preattivazione di questa seconda immunità, l'adattiva.**

L'immunità adattiva infatti sarà allora in grado di approntare **truppe di anticorpi e linfociti** che grazie alla memoria **quando si presenteranno virus/batteri veri (cioè patogeni)** li riconoscerà immediatamente e potrà subito combatterli.

Concludendo: **quando una persona si ammala** per un batterio o un virus:

- nell'immediato, **interviene l'immunità innata, che agisce proteggendo immediatamente**, anche se con modalità non specifiche, e meno efficienti,

- successivamente, **viene protetto dalla risposta dell'immunità adattiva, che è un po' più lenta** (dotata di anticorpi dai Linfociti B, di globuli bianchi, e dalle altre cellule immunitarie, linfociti T etc.) **che riconoscono e neutralizzano con maggior efficacia quel virus/batterio specifico.**

**E' su questa immunità che possiamo agire creando i vaccini.**

**Esiste un terzo tipo di immunità: l'immunità addestrata (trained).**

E' un'immunità **cellulare**, non anticorpale, che si sviluppa in seguito alla **vaccinazione per la tubercolosi, con il Bacillo di Calmette e Guerin (BCG)**, che è un bacillo derivante dal Mycobacterium bovis, il bacillo di Koch ma attenuato.

**Il BCG** oltre a indurre evidentemente la risposta specifica, quindi **adattiva**, verso gli antigeni propri del Mycobacterium Bovis (causa della tubercolosi), **sembra indurre una attivazione delle cellule immunitarie innate, definita "trained immunity" attraverso una riprogrammazione epigenetica.**

Questo potrebbe portare a una sorta di **attivazione aspecifica, che indurrebbe una forma di 'stato di allarme' del sistema immunitario innato (addestrato)**, che così sarebbe più pronto a rispondere nel caso venisse a contatto col virus SARS-CoV-2.

Infatti la vaccinazione con BCG è in grado di indurre nell'uomo un fenotipo addestrato (pronto) nei **monociti circolanti, che diventano macrofagi quando entrano nei tessuti** caratterizzato da una maggiore capacità di produrre molecole infiammatorie e quindi **maggiore protezione verso agenti patogeni non correlati.**

Uno studio a doppio ceco ha infatti confrontato due gruppi di volontari in Olanda **(il primo che aveva ricevuto un vaccino BCG, e il secondo che aveva ricevuto un placebo)**, durante i cinque anni precedenti la Pandemia.

**Il confronto fra i due gruppi a fine estate 2020 dimostrava che coloro che avevano ricevuto il vaccino o non avevano avuti sintomi, o si erano ammalati meno spesso e non erano comunque diventati gravi,** confrontando con la normale casistica COVID che invece caratterizzava il gruppo placebo. L'evidenza indica che il vaccino BCG **è sicuro** e possibilmente **influenza i sintomi COVID-19.** I risultati di questa ricerca ora sono stati **pubblicati nella rivista "Medicina rapporti delle cellule".**

Con meccanismo simile un certo livello di protezione possiedono anche persone che hanno precedenti di contatto con la Pandemia spagnola.

### 3) Storia del vaccino dagli albori ad oggi.

Già nel secolo VI a.C. si conosceva il principio dell'attenuazione del virus per ottenerne un vaccino, tecnica oggi adottata per molte vaccinazioni attuali (vedi vaccinazione morbillo, varicella, pertosse (tossina attenuata).

Ai membri della famiglia imperiale venivano infatti soffiate nel naso **croste essiccate di pustole vaiolose, che esposte al sole, contenevano virus attenuato.**

Il primo vaccino efficace sviluppato, il **vaccino del virus vaiolo**, è stato introdotto da un medico di campagna, **Edward Jenner nel 1798** (il vaiolo aveva provocato la morte del 10% della popolazione mondiale).

Jenner aveva notato che le donne mungitrici che si erano **infettate con il virus del vaiolo bovino**, in seguito **non sviluppavano più il vaiolo umano.**

Questo dimostrava come l'inoculazione di vaiolo bovino, un **virus simile a quello umano ma non dannoso per l'uomo (come se fosse attenuato)**, determinasse la produzione di anticorpi in grado di proteggere contro il vaiolo umano.

S'iniziò la campagna di vaccinazione di massa che portò alla eradicazione del virus del vaiolo umano che nel 1980 l'OMS decretò in tal senso (e da quel giorno non fu più eseguita la vaccinazione antivaiolosa).

**Il micobatterio della tubercolosi** fu scoperto da Robert Koch ma la vaccinazione fu inventata da Calmette e Guerin nell'Istituto Pasteur.

**A Louis Pasteur il merito dell'invenzione del vaccino antirabbia**, (costruito rendendo inoffensivo il virus della rabbia, preso da un animale infetto e attenuandolo attraverso un processo di essiccazione per renderlo non pericoloso). Infatti studiando i batteri del colera dei polli, Pasteur si accorse che quelli lasciati in un flacone durante la pausa estiva si erano prima riprodotti freneticamente poi, rimasti senza nutrimento, s'erano indeboliti, cioè "attenuati". Inoculati nei polli vennero facilmente abbattuti dagli anticorpi dell'organismo. Era una delle più convincenti applicazioni del vaccino.

A questo punto con una serie di iniezioni si immunizzarono le persone dai morsi di cani rabbiosi.

## 4) Fasi della certificazione di un vaccino.

- **Pre-clinical studies**  
Vaccine is tested in animal studies for efficacy and safety, including challenge studies
- **Phase I clinical trial**  
Small groups of healthy adult volunteers receive the vaccine to test for safety
- **Phase II clinical trial**  
Vaccine is given to people who have characteristics (such as age and physical health) similar to those for whom the new vaccine is intended
- **Phase III clinical trial**  
Vaccine is given to thousands of people and tested for efficacy and safety
- **Phase IV post marketing surveillance**  
Ongoing studies after the vaccine is approved and licensed, to monitor adverse events and to study long-term effects of the vaccine in the population
- **Human challenge studies**  
Studies in which a vaccine is given followed by the pathogen against which the vaccine is designed to protect. Such trials are uncommon in people as they present considerable ethical challenges

Contributo del professor Duccio Cavalieri, associato di microbiologia, docente di Microbiologia generale a CTF e Biologia Forense e Biotecnologie Microbiche a Biologia.

Spiegazione. Prima la fase preclinica su animale, poi la Fase 1 su piccoli gruppi di persone sane, poi la fase 2 su gruppi più numerosi di persone aventi le caratteristiche dei destinatari del vaccino, poi la fase 3 in cui si provano gli effetti su migliaia di persone, poi la attuale fase 4 di distribuzione e in seguito il follow up sulla popolazione (la nostra attuale, nella quale si studieranno eventuali effetti collaterali).

**Effetti collaterali non mancheranno, come per qualsiasi farmaco, ma il ragionamento da fare sarebbe: qualche effetto collaterale leggero (non certo quelli rarissimi di trombosi) sono più accettabili rispetto ad una terapia intensiva considerando che la mortalità da COVID-19 riguarda il 2% o 3% dei contagiati.**

**Chiaramente ad oggi 15 aprile, tutti i vaccini proposti per COVID-19 sono approvati "in emergenza", in quanto la valutazione è stata più veloce, anche perché effettuata con la "rolling revue" (studiare le fasi 1 quando**

**le fasi 3 non sono ancora concluse), e non è evidentemente possibile avere statistiche di anni.**

Le agenzie regolatorie per l'autorizzazione dei vaccini sono: FDA (Food and Drug Administration americana), EMA (European Medicine Agency), AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e MHRA (inglese).

D'altra parte **cosa fece Jenner col vaccino antirabbico?** Provò confortato dalla sua intelligenza e il risultato fu positivo (per fortuna).

**Tutte le società produttrici di vaccino hanno accordi con gli stati, per la copertura degli effetti collaterali.....**

Letterature pubblicate e dati grezzi hanno all'inizio convinto "relativamente" anche illustri virologi in attesa prudentiale (che si sono comunque poi vaccinati, per dare l'esempio).

**Reazioni avverse stanno emergendo di vario livello, in percentuali bassissime peraltro in rapporto alle vaccinazioni effettuate, e considerando che il rapporto svantaggi / vantaggi (se efficaci) è incommensurabile, vaccinarsi è logico.**

Dobbiamo dirci che **siamo in guerra** (4.000.000 decessi nel mondo, 600.000 decessi in USA, circa 130.000 in Italia) e che se aspettiamo di avere risultati a distanza comunque molto sicuri, la mortalità potrebbe raggiungere numeri spaventosi (in effetti lo sta facendo).

Va detto che l'efficacia dei vaccini viene facilmente misurata dosando gli anticorpi nel sangue, ma questo è solo un aspetto dell'immunità.

In effetti l'immunità è basata anche sulle cellule della memoria i linfociti, però la loro analisi è complessa e F.D.A. è lenta nell'approvarli.

**Appendice 1.**

**Protocolli di sperimentazione del vaccino Covid-19 e altri documenti di studio. Il Centro di supporto RIAT sta compilando collegamenti a vari documenti di studio per le sperimentazioni sui vaccini Covid-19. Tutti i vaccini sono attualmente necessariamente autorizzati "in emergenza".**

**Ultimo aggiornamento: 5 gennaio 2021**

#### Moderna / NIAID (mRNA-1273)

Documenti normativi Documenti

informativi del 17 dicembre per la riunione del comitato consultivo della FDA: FDA ( rapporto di 54 pagine ) e Moderna ( rapporto di 84 pagine + addendum di 7 pagine )

Studio di fase 3 "COVE", target di 30.000 partecipanti

Registrazione di prova: NCT04470427

Protocollo: rilasciato 3 ° emendamento (20 agosto 2020), rilasciato il 17 settembre 2020

Piano di analisi statistica: **non ancora pubblicato**

Modulo di consenso informato vuoto: **non ancora rilasciato**

Moduli di segnalazione caso vuoto: **non ancora rilasciato**

Studio di fase 1, iscrizione effettiva 120 partecipanti

Registrazione di prova: NCT04283461

Protocollo: pubblicazione del rapporto preliminare (pubblicato il 14 luglio 2020) contiene collegamenti alle versioni di protocollo 1 e 2, la pubblicazione di prova estesa (pubblicata il 29 settembre 2020) contiene collegamenti alle versioni di protocollo 1 e 3

Statistica piano di analisi: pubblicazione del rapporto preliminare (pubblicato il 14 luglio 2020) e pubblicazione dello studio ampliato (pubblicato il 29 settembre 2020) contengono entrambi collegamenti al piano di analisi statistica

Modulo di consenso informato vuoto: **non ancora rilasciato**

Moduli di segnalazione caso vuoto: **non ancora rilasciato**

#### Pfizer / BioNTech (BNT162)

Documenti normativi Documenti

FDA: documenti informativi FDA (53 pagine) e Pfizer (92 pagine) per la riunione del comitato consultivo del 10 dicembre ; Memorandum di revisione EUA della FDA (57pp)

Documenti MHRA: rapporto di valutazione pubblica (51 pagine); pagina web principale

Studio di fase 1/2/3, target 44.000 partecipanti

Registrazione di prova: NCT04368728

Protocollo: versione non datata (possibilmente emendamento 6), rilasciato il 17 settembre 2020 ; versione datata collegata alle informazioni supplementari della pubblicazione , pubblicata il 12 agosto 2020; e una versione aggiornata (possibilmente pubblicata il 9 novembre 2020); Protocollo originale e versione finale (emendamento 9) in file supplementare alla pubblicazione NEJM.

Piano di analisi statistica: SAP originale e versione finale (v2) nel file "Protocollo" supplementare alla pubblicazione NEJM

Modulo di consenso informato vuoto: *non ancora rilasciato*

Moduli di segnalazione caso vuoto: *non ancora rilasciato*

AstraZeneca / Università di Oxford / Iqvia Pty Ltd / Covance (AZD1222 / ChAdOx1-S)

Studio di fase 2/3, lanciato a maggio 2020 (target 12.390 partecipanti)

Registrazione di prova: NCT04400838

**Protocollo: pubblicato a metà del PDF supplementare collegato alla pubblicazione (pubblicato il 18 novembre 2020)**

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato vuoto: in corso e versioni archiviate

Moduli di segnalazione casi vuoti: *non ancora rilasciati*

Studio di fase 3, non ancora reclutamento (target 30.000 partecipanti)

Registrazione di prova: NCT04516746

**Protocollo: 2° emendamento (17 settembre 2020), pubblicato il 19 settembre 2020**

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato nero: *non ancora rilasciato*

Moduli di segnalazione di casi vuoti: *non ancora pubblicato*

Studio di fase 3, non ancora reclutamento (target 100 partecipanti)

Registrazione di prova: NCT04540393

**Protocollo: *non ancora pubblicato***

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato vuoto: *non ancora rilasciato*

Moduli di segnalazione caso vuoto: *non ancora rilasciato*

Janssen (Ad26.COV2.S) - Studio di fase 3

Studio di fase 3, non ancora reclutamento (60.000 partecipanti)

Registrazione di prova: NCT04505722

**Protocollo: Emendamento 1 (15 settembre 2020), pubblicato il 23 settembre 2020**

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato vuoto: rilasciato da un centro di studio

Moduli di segnalazione caso **in bianco** : *non ancora rilasciato*.

CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology / NPO Petrovax ( Adenovirus Type 5 Vector) - Studio di fase 3

Reclutamento dello studio di fase 3 (arruolamento stimato 40.000 partecipanti)

Registrazione di prova: NCT04526990

Protocollo: *non ancora pubblicato*

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato vuoto: *non ancora rilasciato*

Moduli di segnalazione caso vuoto: *non ancora rilasciato*

Fase 3, non reclutamento (iscrizione effettiva 500 partecipanti)

Registrazione di prova: [NCT04540419](#)

Protocollo: *non ancora rilasciato*

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato vuoto: *non ancora rilasciato*

Moduli di segnalazione caso vuoto: *non ancora rilasciato*

#### Russia Gamaleya Research Institute (Gam-COVID-Vac / Sputnik V)

Studio di fase 3, reclutamento (arruolamento stimato 40.000 partecipanti)

Registrazione di prova: [NCT04530396](#)

Protocollo: *non ancora pubblicato*

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato vuoto: *non ancora rilasciato*

Moduli di case report vuoti: *non ancora rilasciato*

#### Sinovac / Butantan Institute (CoronaVac)

Studio di fase 3, reclutamento (arruolamento stimato 13.060 partecipanti)

Registrazione di prova: [NCT04456595](#)

Protocollo: *non ancora pubblicato*

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato in bianco: *non ancora rilasciato*

Moduli di case report in bianco: *non ancora rilasciato*

#### Wuhan Institute of Biological Products e Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm (BBIBP-CorV)

Studio di fase 3, reclutamento (arruolamento stimato 45.000 partecipanti)

Registrazione di prova: [NCT04510207](#)

Protocollo: *non ancora pubblicato*

Piano di analisi statistica: *non ancora rilasciato*

Modulo di consenso informato vuoto: *non ancora rilasciato*

Moduli di segnalazione caso vuoto: *non ancora rilasciato*

#### Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd (vaccino inattivato: vero cell)

Studio di fase 1 e 2

Registrazione della prova: protocollo [ChiCTR2000031809](#)

e piano di analisi statistica: collegato come materiale supplementare nella [pubblicazione](#) (pubblicato il 13 agosto 2020)

**Modulo di consenso informato vuoto: incluso nel protocollo (PDF pag.143), che è collegato come materiale supplementare in [pubblicazione](#) (pubblicata il 13 agosto 2020)**

Moduli di segnalazione di casi vuoti: *non ancora rilasciati*

#### CanSino Biologics Inc., Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie della provincia di Jiangsu, Centro provinciale di Hubei per il controllo e la prevenzione delle malattie, Zhongnan Hospital (Adenovirus Vector) (CTII-nCoV)

Studio di fase 2, non reclutamento (iscrizione effettiva 508 partecipanti)

Registrazione di prova: protocollo NCT04341389

, **piano di analisi statistica, modulo di consenso informato vuoto: collegato come materiale supplementare nella pubblicazione (pubblicato il 20 luglio 2020)**

Moduli di segnalazione di casi vuoti: **non ancora rilasciato**

### Novavax

Studio di fase 1/2, iscrizione effettiva 1419 partecipanti

Registrazione di prova: NCT04368988

Protocollo e piano di analisi statistica: collegato come materiale supplementare nella pubblicazione (pubblicato il 2 settembre 2020)

Modulo di consenso informato vuoto: **non ancora rilasciato**

Moduli di segnalazione caso in bianco: **non ancora rilasciato**

Studio di fase 3, target di 15.000 partecipanti

Registrazione della prova: NCT04583995

**Protocollo e piano di analisi statistica: pubblicato il 27 ottobre 2020 come parte di un comunicato stampa**

Modulo di consenso informato vuoto: **non ancora rilasciato**

Moduli di segnalazione caso vuoto: **non ancora rilasciato**

### Serum Institute of India / AstraZeneca / Università di Oxford (COVISHIELD)

Studio di fase 2/3, target di 1600 partecipanti

Registrazione prova: CTRI / 2020/08/027170

Protocollo: versione 2.0, datata 29 luglio 2020

Piano di analisi statistica: **non ancora rilasciato**

Modulo di consenso informato vuoto: **non ancora rilasciato**

Moduli di segnalazione caso in bianco: **non ancora rilasciato.**