



# Uno studio real world per scelte cliniche ad hoc

**Condotto da una rete di 13 Irccs, lo studio Vax4Frail valuta la risposta immunitaria al vaccino Covid-19 in pazienti "super fragili". È ancora in corso ma ha già prodotto risultati di grande rilievo**

di GENNARO CILIBERTO, ALDO MORRONE

**L**Italia è uno dei paesi al mondo che hanno implementato con maggiore efficienza ed in maniera esemplare un piano vaccinale contro il Covid-19. Ad oggi più del 90% della popolazione italiana sopra gli 11 anni ha completato il doppio ciclo vaccinale e più del

83% ha ricevuto la famosa terza dose cosiddetta booster. Questa efficiente implementazione del piano vaccinale sta producendo effetti importanti nel contenimento della diffusione del coronavirus e nella riduzione di ospedalizzazioni e decessi. In questo contesto in particolare i vaccini

a Rna, si sono dimostrati particolarmente efficaci. Inoltre, la buona notizia delle ultime settimane è l'approvazione e l'avvio alla distribuzione di un nuovo vaccino più convenzionale a componente proteica che potrebbe finalmente convincere anche i soggetti più restii a vaccinarsi perché non basato su un approccio cosiddetto "genetico".

È da tenere presente che i vaccini, come tutti i farmaci, possono non presentare la stessa efficacia e tollerabilità in tutte le persone cui vengono somministrati. D'altro canto gli studi sperimentali che hanno portato alla loro approvazione sono stati eseguiti come, tutte le sperimentazioni su

soggetti sani, senza altre malattie e quindi non sono rappresentativi dell'intera popolazione. **È per questo motivo che acquistare un grande importanza gli studi post-approvazione cosiddetti di "real world" cioè nel mondo reale rivolti ad acquisire informazioni su fasce di popolazione particolari e soggetti vulnerabili al fine di istruire politiche sanitarie ad hoc.** Vax4frail si configura esattamente come uno studio "real world" sull'efficacia dei vaccini ad Rna focalizzato sui pazienti con co-morbidità in particolare con malattie oncologiche o onco-ematologiche, patologie autoimmuni e malattie neurodegenerative.

Lo studio è iniziato nella primavera del 2021 ed è ancora in corso, ma ha già prodotto risultati di grande rilievo.

Cerchiamo innanzitutto di riassumere le principali caratteristiche che ne fanno una ricerca particolarmente distintiva. La ricerca viene condotta da una rete di 13 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (Irccs) patrocinati dal Ministero della Salute che ha contribuito al suo finanziamento. La presenza degli Irccs assicura elevati e uniformi standard sia nella esecuzione dei protocolli che nella raccolta ed elaborazione dei dati. Inoltre lo studio ha riguardato un numero elevato di pazienti, più di 600, distribuiti nei vari sottogruppi per patologia, il che permette di ottenere una robusta valutazione statistica dei risultati. Dal punto di vista dell'analisi immunologica non si è limitato, come la maggior parte degli studi pubblicati nell'ultimo anno, a determinare solo la risposta anticorpale contro la proteina spike del virus, ma anche la cosiddetta risposta immunitaria cellulo-mediata. Infatti la capacità del nostro organismo

di proteggersi dalla malattia e dalle sue complicanze è dovuta all'insieme della risposta umorale, cioè anticorpale e della risposta cellulare. Infine lo studio ha accuratamente misurato la tollerabilità al vaccino e la compliance dei soggetti a sottoporsi alla seconda e terza dose. La quantità di dati generata è quindi elevata ed ha già permesso di produrre due lavori di cui quello sulla tollerabilità accettato su una rivista internazionale peer reviewed e la seconda in fase di valutazione peer-review ma comunque pubblicata come preprint su Medrxiv.

**Quali sono i risultati più rilevanti? Dal punto di vista della tollerabilità il profilo**

**dei vaccini si è dimostrato eccellente con pochissimi effetti collaterali e di scarso rilievo. Infatti solo in una percentuale inferiore al 2% si è osservato un ritardo o una sospensione delle terapie specifiche. Dal punto di vista della risposta immunitaria i pazienti fragili hanno mostrato un ritardo nella risposta immunitaria al vaccino ma nella stragrande maggioranza dopo la seconda o terza dose, la risposta si è portata a livelli paragonabili ai soggetti sani.** Ci sono però delle eccezioni e queste sono rappresentate da pazienti con tumori del sangue o con malattie auto-immuni, sia legate nei primi alle caratteristiche intrinseche

della loro patologia, sia ai farmaci immunosoppressivi che fanno parte del regime terapeutico cui questi pazienti vengono sottoposti per la loro malattia. Questi pazienti rispondono poco al vaccino soprattutto nella risposta anticorpale, anche dopo la terza dose. Possiamo definire questo gruppo di pazienti "super-fragili" che meritano un monitoraggio particolare. A questo riguardo è importante la recente decisione del governo italiano di concentrare gli sforzi vaccinali per sottoporre questi pazienti "super-fragili" ad una quarta dose del vaccino. Pertanto l'obiettivo principale dello studio Vax4frail sarà proprio diretto nei prossimi mesi ad analizzare la risposta al vaccino prima e dopo la quarta dose e a valutare anche la capacità di questa risposta di neutralizzare le varianti attualmente a maggiore diffusione cioè la Omicron 1 e 2.

La ricerca scientifica italiana possiede la straordinaria capacità di mettersi in rete e consentire di sviluppare studi multicentrici come lo studio Vax4frail di grande valore scientifico. Speriamo che anche nel prossimo futuro, si possano realizzare network clinico - scientifici tra gli Irccs i cui risultati sarebbero di enorme valore per l'intera comunità scientifica nazionale ed internazionale.

### Gli Irccs partecipanti allo studio VAX4Frail

- Azienda Usl- Irccs di Reggio Emilia
- Fondazione Irccs Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
- Irccs Ospedale San Raffaele, Milano
- Irccs Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
- Irccs Istituto per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma
- Irccs Istituto Clinico Humanitas, Milano
- Fondazione Irccs Policlinico San Matteo di Pavia
- Irccs Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari
- Fondazione Irccs Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
- Ospedale Policlinico San Martino Irccs, Genova
- Irccs Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
- Istituto Dermatologico San Gallicano Irccs, Roma
- Irccs Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**“ LA TERZA DOSE BOOSTER AUMENTA LA RISPOSTA IN TUTTI I GRUPPI, ANCHE SE IN MODO MINORE IN QUELLI CON TUMORI EMATOLOGICI ”**