AIRI - ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA INDUSTRIALE

LE INNOVAZIONI DEL PROSSIMO FUTURO

XI EDIZIONE 2025

FARMACEUTICA





Airi
ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA INDUSTRIALE
50 1974-2024

AGRA

AIRI - ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA INDUSTRIALE

Airi – Associazione Italiana per la Ricerca Industriale, rappresenta da 50 anni un punto di riferimento per il sistema italiano della ricerca industriale.

Dal 1974 opera come associazione senza scopo di lucro con l'obiettivo di sostenere la ricerca, l'innovazione, lo sviluppo tecnologico e il relativo trasferimento di conoscenze e promuove un'innovazione che contemperi il valore economico, il valore ambientale e quello sociale.

Rappresenta e supporta un'ampia rete di soci tra Industrie, PMI, Enti di ricerca pubblici, Università, Organismi di ricerca e Società di consulenza, permettendo lo scambio di esperienze e di buone prassi nella ricerca industriale.

Questa significativa rappresentatività fa di Airi opinion leader e interlocutore autorevole per gli orientamenti tecnologici nelle politiche della ricerca, per l'adeguata gestione e attuazione del sostegno pubblico, e più in generale per la più ampia diffusione della cultura della ricerca industriale italiana.

www.airi.it

LE INNOVAZIONI DEL PROSSIMO FUTURO

XI EDIZIONE

UNA PUBBLICAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO AIRI TECNOLOGIE PRIORITARIE

FARMACEUTICA

PARTE 1: PROFILO DI SETTORE
PARTE 2: SCENARI TECNOLOGICI

AIRI - ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA INDUSTRIALE

LE INNOVAZIONI DEL PROSSIMO FUTURO
XI edizione Settore: Farmaceutica

ISBN 978-88-98935-67-3
copyright © 2025 Airi
Associazione Italiana per la Ricerca Industriale
viale Aventino, 102 00153 Roma tel +39 068848831 e-mail info@airi.it www.airi.it

finito di stampare
nel mese di febbraio 2025
Realizzazione editoriale
Airi
progetto grafico
Goodlab srl, Roma (www.goodlab.it)



Edizioni:
Agra Editrice srl, Roma (www.agraeditrice.it)



Disponibile in versione online su
www.airi.it



Attribuzione-Non Commerciale-Non Opere Derivate 4.0
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

indice - profilo di settore

PREFAZIONE 9

INTRODUZIONE 10

MEMBRI DEL GRUPPO DI LAVORO PROFILO DI SETTORE 15

MEMBRI DEL GRUPPO DI LAVORO SCENARI TECNOLOGICI 17

L'INDUSTRIA FARMACEUTICA IN ITALIA 21

CARATTERISTICHE DELLE IMPRESE FARMACEUTICHE 22

PRODUZIONE ED EXPORT 23

OCCUPAZIONE 24

RICERCA E SVILUPPO 25

SPERIMENTAZIONE CLINICA 27

INVESTIMENTI IN R&S E CARATTERISTICHE DELLA PIPELINE A LIVELLO GLOBALE 28

GLI SCENARI TECNOLOGICI 29

indice - scenari tecnologici

1 - PIATTAFORME TECNOLOGICHE PER LO SVILUPPO DI BIOFARMACI 37

2 - NUOVE PIATTAFORME TECNOLOGICHE PER LO SVILUPPO DI VACCINI BATTERICI RILEVANTI NEL CONTRASTO ALLA ANTIMICROBICO RESISTENZA 49

3 - FARMACI PER TERAPIE AVANZATE 59

4 - TECNOLOGIE INNOVATIVE DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER LA DRUG DISCOVERY 67

5 - DIGITAL & CONNECTED CARE: DALLE TECNOLOGIE SANITARIE ALLA DIGITAL THERAPEUCTIS 79

6 - NUOVI SVILUPPI DELL'IMAGING DIAGNOSTICO: IMAGING MOLECOLARE E TERANOSTICA 93

7 - NUOVI SVILUPPI DELL'IMAGING DIAGNOSTICO: INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN RADIOLOGIA 101

8 - TECNOLOGIE PER LA DIAGNOSTICA DI PRECISIONE TRAMITE BIOPSIA LIQUIDA 109

9 - NANOMEDICINA 119

Prefazione

Da oltre 25 anni, Airi coinvolge manager e ricercatori provenienti da alcune delle principali imprese, centri di ricerca e università Italiane per discutere su quali siano le tecnologie ad alto impatto socioeconomico destinate a trasformare il sistema paese.

Giunto alla XI edizione, il lavoro Airi "Le Innovazioni del Prossimo Futuro" è uno studio di *technology assessment* e *foresight* unico a livello nazionale: un quadro aggiornato degli scenari tecnologici che contribuiranno, nel breve-medio periodo e in maniera trasversale e abilitante, all'innovazione nei principali settori produttivi nazionali.
Dieci settori e 130 scenari tecnologici che fotografano la ricerca industriale italiana, che da sempre ha una significativa vocazione all'esportazione della propria tecnologia nel mondo.
Il presente volume mono grafico è dedicato al settore farmaceutico, a metà del 2025 sarà pubblicato il volume complessivo.

La tecnologia è oggi un fattore determinante per la competitività del sistema paese. L'impegno continuo in Ricerca e Innovazione aiuta le imprese ad adattarsi alle rapide dinamiche del contesto socioeconomico.
Lo studio si propone come una guida per i *decision-maker* di istituzioni, industrie, investitori per anticipare e comprendere quale sarà il nostro futuro tecnologico e gli impatti più significativi attesi su tutta la nostra società.
Molte le tecnologie ad alto impatto identificate nel tempo dalla analisi Airi. Si ricordano ad esempio le tecnologie per le terapie avanzate, l'imaging molecolare, la medicina personalizzata, già presenti nella edizione 2012 e poi diventate sempre più significative in termini di applicazioni e impatti nelle successive analisi (2016, 2020) e con un ruolo determinante in diversi degli scenari tecnologici della presente edizione.

Le scelte di oggi determineranno la posizione del sistema paese nelle diverse catene del valore globali per i prossimi anni (leader o follower). L'obiettivo è stimolare una riflessione puntuale sulle priorità, le risorse, gli strumenti più opportuni per promuovere uno sviluppo sostenibile a livello sociale, ambientale ed economico. Per un futuro tecnologico significativo è necessario lavorare insieme - istituzioni, imprese e ricerca pubblica – per comprendere e condividere gli asset e le risorse su cui investire.

In conclusione, vorrei fare un sentito ringraziamento ai coordinatori di settore, ai numerosi esperti, ai soci e non soci, ed allo staff Airi, che hanno messo a disposizione il loro tempo e le loro competenze. Senza di loro, la loro apertura e le loro intuizioni non sarebbe stato possibile realizzare questo studio.

Andrea Bairati, Presidente Airi

Introduzione

Il Rapporto «Le Innovazioni del prossimo futuro», giunto all'undicesima edizione, riporta a cadenza regolare dal 1995 le previsioni tecnologiche che Airi elabora grazie al contributo delle imprese, degli enti di ricerca, delle istituzioni finanziare associati, in collaborazione con qualificati partner pubblici e privati. È uno studio di *technology assessment* e di f*oresight* che svolge un'analisi di tecnologie e famiglie di tecnologie ad alto impatto socioeconomico su dieci settori produttivi di rilievo per l'economia nazionale. L'analisi di tipo verticale (per settore) viene poi integrata da una valutazione complessiva (orizzontale) delle sinergie, convergenze e trasversalità delle tecnologie selezionate lungo tutti i settori produttivi.

Come nella precedente edizione, pur mantenendo la tradizionale impostazione per settori produttivi, abbiamo diviso il rapporto in due parti: nella prima analizziamo la posizione della ricerca industriale italiana rispetto alla competitività globale e la relazione tra sviluppo tecnologico e sostenibilità; nella seconda illustriamo le azioni e gli investimenti che il nostro sistema industriale sta definendo, anche in collaborazione con gli attori più significativi della ricerca pubblica.

I settori che analizziamo in questa edizione sono dieci: Ambiente e transizione circolare, Costruzioni, Chimica e Materiali, Energia e Decarbonizzazione, Farmaceutica, Meccatronica, Microelettronica e semiconduttori, Tecnologie Digitali, Trasporti e Mobilita, Spazio.

Per ogni settore, sono riportati il quadro o profilo generale che lo caratterizza (imprese, mercato, occupazione, tendenze e criticità, impatti socioeconomici, investimenti in R&S) e gli scenari tecnologici (descrizione, motivazioni per lo sviluppo, stato dell'arte, risorse economiche necessarie) sui quali il sistema della ricerca industriale italiana intende concentrare risorse economiche e intellettuali nel breve-medio periodo.

La definizione di tecnologie prioritarie

Le tecnologie prioritarie sono definite come tecnologie ad alto impatto socioeconomico per il tessuto imprenditoriale e l'economia nazionale. Sono tecnologie abilitanti e sistemiche su catene del valore legate a uno o più settori produttivi, caratterizzate da un rilevante impatto rispetto a una o più delle seguenti dimensioni:

industriale (investimenti, capacità abilitante), politico ed economico (es. competitività, lavoro, politiche di investimento), sostenibilità etico, sociale e ambientale, implicazioni legali (es. necessità o capacità di rispondere a sfide e driver normativi).

I criteri di selezione

Abbiamo individuato oltre 130 tecnologie su dieci settori produttivi analizzati , quasi sempre presentate e raggruppate in scenari tecnologici che fungono da famiglia di riferimento o cluster, attraverso i seguenti criteri:

- Impatto politico ed economico
- Impatto industriale
- Innovatività e time to market
- Impatto etico, legale, sociale e ambientale

Il nostro obiettivo è stato di identificare tecnologie e famiglie di tecnologie con un carattere abilitante per una o più catene del valore e sistemi dell'innovazione. L'orizzonte applicativo o di lancio della ricerca che mette a punto la tecnologia è nel breve medio termine (indicativamente 1 -3 anni, anche a seconda delle caratteristiche del settore), pur non trascurando eventuali tecnologie dirompenti con un ciclo di sviluppo più lungo.

Le tecnologie individuate nelle precedenti edizioni sono state utilizzate come uno dei riferimenti iniziali dello studio, riconoscendo il valore che hanno i dati storici nella validità e affidabilità degli studi *foresight* (la presenza di un ambito tecnologico nel corso di più edizioni dello studio, nelle sue diverse declinazioni e livelli di sviluppo, ne conferma l'importanza).

A chi è rivolto lo studio?

La pubblicazione è rivolta a direttori e manager della ricerca pubblici e privati, ricercatori, istituzioni, investitori, *opinion leader*. Il nostro obiettivo è fornire una guida per le strategie e gli investimenti privati e pubblici in ricerca e innovazione e stimolare una riflessione sulle priorità, le risorse, gli strumenti più opportuni per promuovere uno sviluppo sostenibile a livello sociale, ambientale ed economico.

La metodologia

Lo studio è realizzato mediante l'impegno diretto di esperti della rete Airi, soci e non soci, che nel loro insieme hanno competenze approfondite e riconosciute in relazione

sia ai settori produttivi sia alle diverse tecnologie trattate.
Le attività iniziano con la scelta dei coordinatori dello studio, indicativamente due per settore, nominati in accordo con il Consiglio Direttivo di Airi. Viene costituito quindi il Board dei coordinatori settoriali, che rappresenta il primo nucleo del Gruppo di Lavoro (GdL) Tecnologie Prioritarie. Il coordinamento del GdL è a cura di Airi.
Prima fase: Gruppo di Lavoro e selezione delle tecnologie
Il Gruppo di Lavoro, composto inizialmente dai coordinatori, svolge una prima analisi delle tecnologie da trattare. Vengono considerate diverse fonti, quali piani strategici di sviluppo a livello industriale e politiche per la ricerca e innovazione europee e nazionali. Come dato storico si utilizza il catalogo delle tecnologie trattate nell'edizione precedente (2020). Il coinvolgimento della compagine associativa permette di raccogliere suggerimenti per definire il nuovo catalogo delle tecnologie e gli esperti da coinvolgere.
Vengono riviste le definizioni, la struttura, i modelli da utilizzare per lo svolgimento dello studio.
I risultati della prima fase sono un primo catalogo di tecnologie suddivise per settore, un elenco di esperti collegati a tali tecnologie e settori, delle linee guida condivise per la preparazione dello studio.
Seconda fase: Elaborazione dei profili di settore e degli scenari tecnologici.
I lavori vengono svolti principalmente a livello settoriale. Sulla base del catalogo di tecnologie selezionate nella prima fase, coordinatori ed esperti di ciascun settore si incontrano ed elaborano una versione sintetica degli scenari tecnologici. Il Board dei coordinatori supervisiona regolarmente il programma di attività e fornisce eventuali suggerimenti sulle scelte prese a livello settoriale. Il processo è iterativo, durante l'analisi è possibile rivedere, eliminare o aggiungere tecnologie ed includere, ove necessario, altri esperti.
Il risultato della seconda fase è una prima versione del profilo di settore e degli scenari tecnologici.
Terza fase: Revisione ed integrazione
Il GdL svolge un'attività di revisione complessiva dal punto di vista sia tecnico-scientifico sia editoriale. L'obiettivo è di arricchire ed integrare i singoli scenari e

valutare sovrapposizioni e sinergie tra i diversi settori. Si cerca inoltre, per quanto possibile data la diversità dei temi affrontati e le diverse esigenze settoriali in termini di granularità e di tempi, di dare uniformità al lavoro nel suo complesso.
Il profilo di settore e gli scenari tecnologici vengono rivisti e finalizzati. Il risultato sono le bozze finali del lavoro. Viene infine svolta una revisione editoriale dei singoli capitoli e preparato l'impaginato finale.
Il processo sopra riportato è indicativo e alcune fasi del lavoro sono svolte in parallelo. I lavori di preparazione dell'intero volume, comprensivo dei dieci settori produttivi, si svolgono in un periodo di circa due anni.
Questa edizione dello studio Airi ha coinvolto oltre 180 esperti, tra coordinatori e membri dei gruppi di lavoro settoriali, che sono riportati nelle prime pagine dei capitoli relativi a ciascuno dei diversi settori.
Per la presente edizione, si è scelto di pubblicare in anteprima alcuni dei settori nella forma di volume monografico.

Le limitazioni dello studio

Il lavoro è il risultato delle competenze e della visione di Airi e degli esperti coinvolti nello studio, che determina la tipologia e ampiezza degli ambiti trattati, tra cui in particolare la scelta dei settori e degli scenari tecnologici.
A titolo di esempio, in questa edizione non viene trattato in maniera approfondita il settore agroalimentare (se non come ricaduta di alcune tecnologie settoriali), che invece è di evidente rilievo per l'economia nazionale.
L'approfondimento dei temi trattati è limitato dalla necessità di contenere sia la lunghezza sia l'impegno richiesti dallo studio, anche considerata la partecipazione a carattere volontario di tutti gli esperti coinvolti.
Sono utilizzati dati provenienti da un numero selezionato e limitato di fonti bibliografiche, sia pubbliche sia provenienti da dati interni delle aziende e centri di ricerca coinvolti, che coprono l'intero spettro dei settori selezionati ma che non si possono considerare esaustive.
I contenuti e le opinioni espresse sui possibili scenari di sviluppo tecnologico per il sistema paese rimangono un esercizio di analisi, deduzione e previsione, come tale soggetto a variabilità ed imprecisioni.

I contenuti

Lo studio analizza, nei limiti della rappresentatività del gruppo di lavoro, una parte rilevante del portafoglio tecnologico del sistema paese. Per ogni settore, viene riportato il quadro o profilo generale che lo caratterizza (imprese, mercato, occupazione, tendenze e criticità, impatti socioeconomici, investimenti in R&S) e gli scenari tecnologici (descrizione, motivazioni per lo sviluppo, stato dell'arte, risorse economiche necessarie) sulle quali, nella visione di AIRI, il sistema della ricerca industriale italiana si sta concentrando nel breve-medio periodo.

È prevista la pubblicazione delle analisi dei dieci settori sia in forma integrale in due volumi (volume 1, profilo di settore; volume 2, scenari tecnologici), sia in pubblicazioni monografiche (per settore).

Il presente volume rappresenta la pubblicazione monografica relativa al settore Farmaceutico.

FARMACEUTICA

PROFILO DI SETTORE

MEMBRI DEL GRUPPO DI LAVORO

COORDINATORI

FARMINDUSTRIA	**Mauro Racaniello**

ESPERTI

FARMINDUSTRIA	**Roberto Triola, Riccardo Pareschi**

FARMACEUTICA

SCENARI TECNOLOGICI

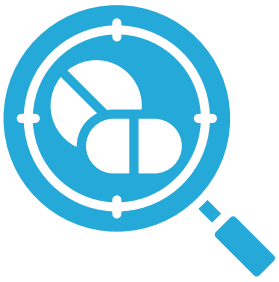
MEMBRI DEL GRUPPO DI LAVORO

COORDINATORI

FARMINDUSTRIA	**Mauro Racaniello**

ESPERTI

BRACCO IMAGING SPA	**Francesco Blasi, Federico Maisano**
DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A.	**Maria Candida Cesta, Marcello Allegretti Andrea R. Beccari, Alberto Bettanti**
FARMINDUSTRIA	**Roberto Triola, Riccardo Pareschi**
FONDAZIONE DON GNOCCHI	**Marzia Bedoni**
GSK	**Federico Marchetti, Ennio De Gregorio**
MENARINI	**Elena Bevilacqua**
PFIZER	**Luciano Pacelli, Eva Montuori**
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA	**Giovanni Tosi**
UNIVERSITÀ DI NAPOLI FEDERICO II	**Fabiana Quaglia**
VERTEX PHARMACEUTICALS	**Chiara Gherardi, Patricia Dang, Micaela Dell'Uomo**



SETTORE

FARMACEUTICA

PROFILO DI SETTORE

L'INDUSTRIA FARMACEUTICA IN ITALIA

L'industria farmaceutica in Italia è un asset strategico per la salute e l'economia del paese. Con 52 miliardi di euro di valore della produzione nel 2023, e un export che ne rappresenta oltre il 90%, l'Italia è un hub europeo per la manifattura di prodotti farmaceutici che vengono esportati in tutto il mondo.

Le imprese del farmaco in Italia – un mix unico, tra piccole, medie e grandi aziende a capitale italiano e grandi imprese a capitale internazionale – sono circa 300, presenti sul territorio con siti produttivi, attività di R&S e sedi commerciali; vi trovano occupazione 70 mila persone e, considerando i settori dell'indotto, la filiera nel complesso conta oltre 150.000 addetti. Gli investimenti nel paese sono pari a 3,6 miliardi di euro e mostrano, negli ultimi dieci anni, una dinamica in continua crescita. Di questi, 1,6 miliardi di euro sono investiti nella produzione, mentre nella R&S gli investimenti raggiungono i 2 miliardi, di cui oltre 700 milioni in studi clinici: il contributo all'ecosistema della ricerca nazionale è tra i più alti tra i diversi settori industriali del paese, in un network di ricerca che coinvolge le imprese del farmaco e gli altri attori dell'ecosistema, quali start-up e piccole e medie imprese innovative, università, istituti di ricerca, enti no-profit, sia nel privato sia tra soggetti privati e pubblici.

Le sfide che vedono impegnata l'industria farmaceutica sono molteplici, alcune trasversali anche ad altri settori, altre di carattere globale e altre ancora più specifiche del contesto italiano. Tra le principali vi sono: la necessità di stare al passo con le nuove tecnologie e la digitalizzazione, e con le nuove esigenze e domande in campo sanitario, come il bisogno di ripensare il Servizio Sanitario Nazionale e, in generale, le modalità di cura e assistenza; la sfida posta dalla transizione ecologica e dagli obiettivi di sviluppo sostenibile, non solo nella sua accezione ambientale, ma anche economica e sociale; e quella per gli investimenti, sempre più forte sia a livello globale sia tra paesi europei, che Italia ed Europa possono vincere solo con un contesto più attrattivo e con una visione che veda convergere politiche sanitarie e politiche industriali.

Tabella 1 – Statistiche principali dell'industria farmaceutica in Italia

Statistiche	Anno 2023
Valore della produzione (mld €)	52
Export (mld €)	49
Investimenti (mld €)	3,6
- in R&S	2
- in produzione	1,6
Occupazione (n. addetti)	70.000
- in R&S	7.050

CARATTERISTICHE DELLE IMPRESE FARMACEUTICHE IN ITALIA

Le imprese del settore farmaceutico operanti in Italia sono complessivamente 284, di cui 220 produttrici di specialità medicinali. Nel settore la dimensione media delle imprese è certamente più grande rispetto alla media dell'industria, ma anche ai settori più capital intensive: la maggior parte degli addetti (79%) è occupata infatti in imprese dai 250 addetti e più, in confronto a una media manifatturiera del 28%. Le imprese piccole e medie rappresentano una componente importante per il settore, sia da un punto di vista quantitativo – nell'Unione Europea l'Italia risulta prima per produzione e addetti – sia per le loro caratteristiche qualitative, ovvero per elevati valore aggiunto e grado di istruzione degli occupati.

Tenendo conto sia del fatturato, sia di parametri quali occupazione, investimenti, vendite estere e imposte pagate, il settore è composto per il 42% da imprese a

capitale italiano e per il 58% da imprese a capitale estero (32% europee e giapponesi, 26% USA), una composizione unica in Europa. In Italia, tra tutte le imprese a capitale internazionale quelle del farmaco hanno un ruolo di primo piano per occupazione, valore aggiunto, investimenti, export, generando valore anche attraverso gli acquisti effettuati nell'indotto. L'Italia è prima tra i grandi paesi europei per presenza di imprese a capitale statunitense, tedesco, francese, svizzero e giapponese; inoltre, è un hub mondiale per la produzione di vaccini per quanto riguarda le imprese a capitale inglese.

Le imprese a capitale italiano si caratterizzano per investimenti crescenti in produzione e ricerca e per un fatturato realizzato all'estero pari a circa il 75% del totale, più della media dell'industria (43%) e in notevole crescita, conseguita non in un'ottica di delocalizzazione ma di presidio di nuovi mercati. Tale crescita ha consentito di rafforzare la presenza in Italia e gli investimenti in R&S e produzione, che per ogni addetto sono circa tre volte quelli della media manifatturiera.

PRODUZIONE ED EXPORT

Con più di 130 siti produttivi e un valore della produzione farmaceutica nel 2023 pari a 52 miliardi di euro l'Italia si posiziona tra i principali hub europei e mondiali per la manifattura di prodotti farmaceutici, sottolineando l'importanza e la strategicità dell'industria farmaceutica per la crescita economica del paese. Dal 2018 al 2023, infatti, l'indice Istat della produzione industriale, riferita ai volumi prodotti, registra per la farmaceutica una crescita del 17,4%, un incremento tra i più elevati tra tutte le attività manifatturiere e in controtendenza rispetto alla media (-2,7%).

A sostenere integralmente la dinamica della produzione farmaceutica in Italia è l'export, che negli ultimi anni è arrivato a rappresentare oltre il 90% del valore della produzione e che dal 2013 al 2023 è più che raddoppiato: +150%, una crescita superiore a quella della farmaceutica nell'Ue (+129%) e di Germania, Francia e

Spagna. Oggi l'export farmaceutico costituisce circa l'8,3% del totale delle esportazioni dell'Italia – dieci anni fa pesava poco più del 5% – ed è destinato principalmente a mercati avanzati, oltre la metà è diretto verso i paesi europei, Regno Unito e Svizzera inclusi, mentre fra i paesi extra-europei i maggiori mercati di destinazione sono Stati Uniti, Giappone e Corea del Sud- e negli ultimi dieci anni, è in aumento il peso degli scambi con la Cina. Sempre con riferimento al decennio 2013-2023, si registra anche una significativa crescita del valore medio dei prodotti farmaceutici esportati (+87%), fino a raggiungere i livelli della Germania: un dato che riflette l'aumento del contenuto innovativo e della qualità della produzione in Italia, oltreché gli investimenti delle imprese nelle linee produttive – che nel 2023 ammontano a 1,6 miliardi di euro, in crescita del 15% rispetto al 2018.

Tra i fattori che hanno maggiormente contribuito allo sviluppo dell'industria farmaceutica in Italia vi sono la qualità delle Risorse Umane e la presenza di un'ampia filiera di eccellenza, che comprende fornitori di materie prime e semilavorati, di macchine e tecnologie per il processo e il confezionamento, di componenti e servizi industriali, che con la farmaceutica generano un sistema di grande valore per lo sviluppo economico e sociale. Nel 2023 nei settori fornitori erano occupate 83 mila persone e, considerando anche i settori attivati dai consumi generati dalla presenza dei fornitori – l'occupazione dell'indotto superava le 236 mila persone.

OCCUPAZIONE

Nel 2023 l'occupazione farmaceutica in Italia contava 70 mila persone. Il confronto per titolo di studio evidenzia come nella farmaceutica il fattore competenze sia particolarmente importante: infatti, la quota di personale laureato, pari al 54%, risulta superiore alla media dell'industria (21%) e, considerando anche il personale diplomato, la quota di occupati con titolo di studio raggiunge il 90%, rispetto al 63% della media dell'industria.

Tra il 2018 e il 2023 l'industria farmaceutica ha aumentato l'occupazione più della media nazionale: +8,5% rispetto a +2,9% della media, soprattutto grazie alla crescita delle mansioni di R&S, produzione e personale di sede. Le donne sono risultate il 45% del totale (il 53% nella R&S), valore significativamente più alto della media dell'industria manifatturiera (29%). La maggiore presenza femminile rispetto alla media si riscontra in tutte le categorie occupazionali, ma è superiore tra dirigenti e quadri (47% del totale nella farmaceutica, rispetto al 24% nella manifattura). Dati molto positivi si registrano anche per l'occupazione giovanile: nel quinquennio 2018-2023 gli under 35 nella farmaceutica sono cresciuti del 22%. Complessivamente, circa l'85% degli under 35 ha un contratto a tempo indeterminato. Elementi che fotografano un positivo processo di ricambio generazionale. Le imprese acquisiscono nuove competenze, che crescono anche dopo l'assunzione attraverso azioni per la formazione e lo sviluppo professionale, all'insegna di multidisciplinarietà e soft skills.

RICERCA E SVILUPPO

Nel 2023 in Italia le imprese farmaceutiche hanno investito nella R&S 2 miliardi di euro, il 7% del totale degli investimenti nel paese, posizionandosi tra i principali settori che contribuiscono alla ricerca in Italia. Negli ultimi dieci anni gli investimenti in R&S della farmaceutica mostrano una dinamica crescente, con un tasso di crescita medio annuo del 4%, a indicare una forte attrattività del sistema di ricerca del paese, in particolare nella ricerca clinica.

A ulteriore dimostrazione del forte dinamismo della R&S farmaceutica in Italia, i dati dello European Patent Office (EPO) relativi alle domande di brevetto in ambito farmaceutico presentate dall'Italia tra il 2019 e il 2023 mostrano un incremento del 35% rispetto al quinquennio precedente, dato ben superiore alla media, nello stesso ambito, dei grandi paesi europei (+23%)[1].

[1] *Tassi di crescita calcolati sulla base delle medie delle domande di brevetto presentate nei periodi considerati.*

Nonostante il trend positivo della R&S farmaceutica in Italia, la perdita di terreno dell'Europa in termini di investimenti negli ultimi vent'anni rispetto a paesi come gli Stati Uniti e la Cina[2] e l'evoluzione dello scenario internazionale post-Covid – caratterizzato da una crescente frammentazione e una sempre maggiore competitività, fra macro-aree ma anche fra i paesi europei – rende necessario un rafforzamento, sia a livello nazionale sia in ottica europea, dell'attrattività del sistema di ricerca italiano, anche alla luce degli investimenti dell'industria farmaceutica a livello internazionale previsti in crescita nei prossimi anni.

La R&S farmaceutica in Italia conta più di 7 mila persone, il 10% del totale degli occupati del settore farmaceutico, in aumento del 7% rispetto al 2018. L'occupazione nella R&S farmaceutica è caratterizzata da un'ampia presenza di donne, pari al 53% del totale, un dato importante, in linea con la media dell'industria farmaceutica in Europa e al di sopra di quello del totale delle imprese in Italia (22%).

Uno dei principali indicatori che misurano l'intensità della R&S, ovvero il rapporto tra investimenti in R&S e valore aggiunto, nella farmaceutica è pari al 17%, ben al di sopra della media dei settori a medio-alta tecnologia (10%) e di quella dell'industria manifatturiera (4%). Rispetto agli altri settori, l'industria farmaceutica si distingue inoltre per la quota più alta di imprese innovative, circa il 90%, e la più alta spesa in innovazione per addetto, circa 3 volte superiore alla media dell'industria manifatturiera. Questi dati mostrano l'impatto positivo delle attività di R&S farmaceutica sull'ecosistema della ricerca in Italia.

Negli ultimi anni, infatti, la ricerca farmaceutica in Italia (e, in generale, a livello globale) si è sviluppata sempre più in network con gli altri attori della R&S – ovvero con università, start-up, piccole e medie imprese innovative, istituti di ricerca, enti no-profit, nel pubblico come nel privato, creando un ecosistema che vanta molte

[2] Tra il 2001 e il 2020 la quota in termini di investimenti in R&S dell'Europa, includendo anche Svizzera e Regno Unito, rispetto al totale delle maggiori economie – che include, oltre all'Europa, Stati Uniti, Giappone e Cina – è passata dal 41% al 31%; nello stesso periodo, la quota degli Stati Uniti è passata dal 44% al 52% mentre quella della Cina dall'1% all'8%. Fonte: Charles, Rivers and Associates (2022), Factors affecting the location of biopharmaceutical investments and implications for European policy priorities, https://www.efpia.eu/media/676753/cra-efpia-investment-location-final-report.pdf.

eccellenze riconosciute a livello internazionale. Oggi l'industria farmaceutica in Italia risulta al vertice del ranking dei settori industriali per accordi di innovazione con università e centri pubblici di ricerca.

SPERIMENTAZIONE CLINICA

L'Italia riveste un ruolo importante e crescente per la ricerca clinica: l'industria farmaceutica vi investe oltre 700 milioni di euro all'anno, il più alto contributo al sistema nazionale di R&S.

L'investimento in studi clinici genera molte esternalità positive: rende disponibili terapie innovative per i pazienti; offre possibilità di crescita professionale a medici e ricercatori, incrementando la competitività scientifica; e assicura al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) importanti risorse e minori costi, poiché le imprese si fanno carico di tutte le spese connesse agli studi, quali ospedalizzazione, farmaci ed esami diagnostici. Secondo un'indagine ALTEMS (Università Cattolica) sul valore della sperimentazione clinica in Italia[3], l'"effetto leva" per ogni euro investito dalle imprese del farmaco genera un beneficio complessivo per il SSN pari a 2,95 euro, in termini sia di spese dirette connesse allo studio sia di spese indirette per la fornitura di farmaci e la gestione dei pazienti, che si traducono in costi evitati per il soggetto pubblico.

In base all'ultimo rapporto AIFA[4], nel 2023 il numero di sperimentazioni cliniche in Italia è stato superiore a 600, in linea con la media di lungo periodo. L'83% degli studi è costituito da sperimentazioni finanziate dall'industria farmaceutica; il 54% del totale è concentrato nelle Fasi I e II. Il 45% degli studi clinici riguarda farmaci biotech, ed il 31% farmaci per la cura delle malattie rare. Le principali aree terapeutiche dei farmaci in sviluppo sono: le neoplasie (35% del totale degli studi),

[3] *Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari – ALTEMS, Università Cattolica del Sacro Cuore (2022), Laboratorio sul management delle sperimentazioni cliniche, 2021, https://www.farmindustria.it/app/uploads/2022/10/Lab-MSC-Report-2022.pdf.*

[4] *Agenzia Italiana del Farmaco (2023), 20° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia, https://www.aifa.gov.it/-/20-rapporto-nazionale-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali-in-italia-2023.*

le malattie del sistema nervoso (11%), quelle del sistema immunitario (9%), del sistema cardiovascolare (6,2%) e del sistema ematico e linfatico (6,1%).

INVESTIMENTI IN R&S E CARATTERISTICHE DELLA PIPELINE A LIVELLO GLOBALE.

In base agli ultimi dati pubblicati dalla Commissione europea[5], l'industria farmaceutica è il primo settore al mondo per investimenti in R&S, con un peso sul totale pari al 13%. Inoltre, tra il 2025 e il 2030 gli investimenti globali nella R&S farmaceutica raggiungeranno i 2 mila miliardi di dollari[6].

La pipeline di R&S a livello mondiale conta oggi 23 mila prodotti in sviluppo, di cui oltre 8 mila in fase clinica[7]. Del totale dei prodotti in sviluppo, il 56% è di origine chimica mentre il 44% di origine biotecnologica – quota in crescita, infatti nei primi anni Duemila superava di poco il 20%. Relativamente alla ricerca clinica, oncologia, neurologia e malattie metaboliche sono le prime tre aree terapeutiche, rappresentando il 70% dei prodotti in sviluppo.

Secondo dati IQVIA[8], i nuovi principi attivi autorizzati nel mondo, in media, negli ultimi tre anni, sono 75 all'anno, in aumento rispetto ai 49 all'anno del quinquennio precedente e, grazie anche a un'innovazione scientifica e tecnologica in rapida evoluzione, consentono oggi percorsi terapeutici e di cura sempre più mirati e personalizzati: ad esempio, i vaccini a mRNA in studio clinico a livello mondiale sono passati da 7 nel 2017 a 65 nel 2022; il numero di Next Generation Therapeutics – che includono le terapie geniche, quelle cellulari somatiche e quelle di ingegneria tissutale – in sviluppo nel mondo è cresciuto del 20% all'anno. Oggi

[5] *European Commission (2024), The 2024 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, https://iri.jrc.ec.europa.eu/scoreboard/2024-eu-industrial-rd-investment-scoreboard.*

[6] *Evaluate (2024), World Preview 2024: Pharma's Growth Boost, https://www.evaluate.com/thought-leadership/world-preview-2024-report/?utm_source=Eloqua&utm_medium=Email&utm_campaign=202407-EVP-World%20Preview%2024%20WBN-TL-CMP&utm_content=202407-EVP-World%20Preview%2024%20WBN-TL-EDM-04%2024hr%20reminder.*

[7] *Citeline (2024), Pharma R&D – Annual Review 2024.*

[8] *IQVIA Institute (2023), Global Trends in R&D 2023, https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-trends-in-r-and-d-2023..*

i farmaci personalizzati rappresentano il 40% della pipeline globale e il 70% dei prodotti oncologici.

Tra i principali fattori abilitanti la R&S, la digitalizzazione svolge un ruolo chiave. Le tecnologie informatiche e digitali disponibili, infatti, consentono di velocizzare i processi, sia nella ricerca di base – ad esempio, si calcola che l'intelligenza artificiale (IA) possa far risparmiare fino al 40% del tempo di identificazione di nuove molecole – sia nella sperimentazione clinica: nella pipeline mondiale oggi i Decentralized Clinical Trials (DCT) rappresentano una quota crescente dei prodotti in sviluppo[9]. In Italia, dati del Politecnico di Milano mostrano come l'uso dell'IA nella ricerca farmaceutica sia già abbastanza diffuso: risulta, infatti, come il 38% delle imprese farmaceutiche ha già adottato applicazioni di IA per la R&S di nuovi farmaci e vaccini, in particolare nella fase di Drug Discovery.

GLI SCENARI TECNOLOGICI

La scelta degli scenari tecnologici riportati in questo studio è stata fatta con lo scopo di proporre una selezione di innovazioni che già oggi consentono di accrescere la competitività, produttività e sostenibilità sia del settore privato, sia del settore pubblico e che per la loro strategicità richiedono rilevanti investimenti in tecnologia, processi, aggiornamento di organizzazione e competenze nei prossimi tre – cinque anni.

- Piattaforme tecnologiche per lo sviluppo di biofarmaci

I biofarmaci sono prodotti medicinali derivati, sintetizzati o estratti da organismi viventi o prodotti utilizzando sistemi biologici. I biofarmaci includono i vaccini, anticorpi monoclonali e altre terapie derivate da un sistema vivente. Tra essi verranno descritte le piattaforme tecnologiche mRNA per lo sviluppo di vaccini e di strategie terapeutiche per la medicina personalizzata, con potenziale di applicazione in una molteplicità di malattie, quali malattie metaboliche, malattie cardiovascolari, oltre a malattie infettive.

[9] *Ibidem.*

• Nuove piattaforme tecnologiche per lo sviluppo di vaccini batterici rilevanti nel contrasto alla antimicrobico resistenza

La diffusione di malattie infettive, così come il problema crescente dell'antimicrobica resistenza (AMR), rappresentano una seria minaccia per la salute pubblica e gravano pesantemente sui sistemi sanitari e sulla società. In linea con la strategia One Health per lo sviluppo di nuovi vaccini batterici diretti contro specie patogene rilevanti, si presentano tre piattaforme innovative, quali Multiple antigen-presenting system (MAPS), Generalized Membrane Module Antigen (GMMA) e Bioconiugazione.

• Farmaci per terapie avanzate

Farmaci a base di DNA, RNA, cellule o tessuti cellulari, per applicazioni nella diagnosi, la prevenzione o il trattamento di gravi malattie genetiche, croniche e tumori. Tra essi sono presentate: la terapia con cellule CAR-T che è un tipo di immunoterapia personalizzata, prodotta a partire dei linfociti prelevati dal sangue del paziente; la terapia genica nelle malattie genetiche che consente di inserire nelle cellule del paziente una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che possa compensarne il malfunzionamento; l'editing genetico reso possibile grazie alla scoperta del complesso CRISPR-Cas9 che permette di tagliare il DNA in un punto preciso grazie alla presenza del RNA guida.

• Tecnologie innovative di Intelligenza Artificiale per la drug discovery

Piattaforma di drug discovery basata sull'Intelligenza Artificiale (IA), progettata per il computer-aided drug design (CADD), per accelerare il processo di scoperta di nuovi farmaci, supportando sia strategie di progettazione che di riposizionamento di farmaci esistenti. La piattaforma offre una rapida, previsione accurata e affidabile delle proprietà dei potenziali farmaci, tra cui affinità, selettività, farmacocinetica e tossicità, contribuendo a ridurre il rischio di insuccessi nelle fasi successive dello sviluppo.

- **Digital & Connected care: dalle tecnologie sanitarie digitali alla digital therapeutics**

Utilizzo di tecnologie digitali per la filiera della salute, a supporto della sperimentazione clinica di nuovi farmaci, del miglioramento e personalizzazione delle terapie e delle cure al paziente e del potenziamento dell'efficienza dei sistemi sanitari. Si trattano in particolare le tecnologie sanitarie digitali, la medicina digitale e gli approcci di Digital Therapeutics.

- **Nuovi sviluppi dell'imaging diagnostico: Imaging molecolare e teranostica**

L'imaging in vivo è un insieme di procedure diagnostiche che consentono di visualizzare dettagli interni dell'organismo e talvolta anche di trarre informazioni su determinate funzioni. L'imaging molecolare associa un composto in grado di concentrarsi preferibilmente in corrispondenza di uno specifico bersaglio molecolare, caratteristico di una certa patologia. Quando ad una di tali sonde viene legata anche una molecola in grado di svolgere un'azione terapeutica, si realizza un approccio teranostico.

- **Nuovi sviluppi dell'imaging diagnostico: Intelligenza Artificiale in Radiologia**

L'Intelligenza Artificiale permette applicazioni innovative nel campo della diagnostica per immagini ed in particolare della radiologia per estrarre dalle immagini radiologiche informazioni a supporto delle decisioni cliniche grazie a tecniche di Machine Learning o Deep Learning. Le applicazioni di Intelligenza Artificiale permettono di esaminare le immagini diagnostiche e migliorare l'identificazione di lesioni sia automatizzando le misurazioni anatomiche, sia velocizzando i tempi di analisi.

- **Tecnologie per la diagnostica di precisione tramite biopsia liquida**

La biopsia liquida permette di effettuare analisi su materiale di origine tumorale (cellule, DNA, RNA, vescicole extracellulari…) ottenuto da un liquido corporeo, più comunemente sangue, senza procedure chirurgiche invasive e costose, e

consente un monitoraggio costante della malattia, un approccio terapeutico più informato e, in ultima analisi, una cura più efficace del paziente. Sono illustrate due tecnologie, per la conta, l'isolamento e l'analisi molecolare delle cellule tumorali circolanti.

- Nanomedicina

La nanomedicina permette di sviluppare approcci più efficienti e affidabili quando sono necessari approcci di precisione, diagnosi altamente specifica e predittiva riguardo alla somministrazione e veicolazione di farmaci, all'efficacia terapeutica, alla personalizzazione delle terapie come nel caso di patologie rare. Aiuta inoltre a migliorare le terapie esistenti, ad esempio con la diminuzione di effetti collaterali, lo sviluppo di terapie più specifiche come nel caso di patologie del Sistema Nervoso Centrale o per patologie in cui esistono farmaci efficaci ma che necessitano di adeguato delivery e targeting come proteine terapeutiche o enzimi.



SETTORE

FARMACEUTICA

SCENARI TECNOLOGICI

indice - scenari tecnologici

1 - PIATTAFORME TECNOLOGICHE PER LO SVILUPPO DI BIOFARMACI 37

2 - NUOVE PIATTAFORME TECNOLOGICHE PER LO SVILUPPO DI VACCINI BATTERICI RILEVANTI NEL CONTRASTO ALLA ANTIMICROBICO RESISTENZA 49

3 - FARMACI PER TERAPIE AVANZATE 59

4 - TECNOLOGIE INNOVATIVE DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER LA DRUG DISCOVERY 67

5 - DIGITAL & CONNECTED CARE: DALLE TECNOLOGIE SANITARIE ALLA DIGITAL THERAPEUCTIS 79

6 - NUOVI SVILUPPI DELL'IMAGING DIAGNOSTICO: IMAGING MOLECOLARE E TERANOSTICA 93

7 - NUOVI SVILUPPI DELL'IMAGING DIAGNOSTICO: INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN RADIOLOGIA 101

8 - TECNOLOGIE PER LA DIAGNOSTICA DI PRECISIONE TRAMITE BIOPSIA LIQUIDA 109

9 - NANOMEDICINA 119

PIATTAFORME TECNOLOGICHE PER LO SVILUPPO DI BIOFARMACI

Definizione di biofarmaci [1,2,3,4]

Per biofarmaco, ma anche prodotto biologico o biotecnologico, si fa riferimento ad un prodotto medicinale derivato, sintetizzato o estratto da organismi viventi o prodotto utilizzando sistemi biologici. A differenza dei tradizionali prodotti farmaceutici, che sono spesso di sintesi chimica, i biofarmaci includono i vaccini, anticorpi monoclonali e altre terapie derivate da un sistema vivente, sia esso una cellula eucariote, un batterio o un organismo complesso. Rispetto ai classici farmaci di sintesi chimica i biofarmaci sono tendenzialmente molecole molto più complesse sia in dimensioni che struttura.

I biofarmaci sono sviluppati per agire su specifiche molecole o pathways alterati in condizioni patologiche, come per esempio in ambito oncologico, reumatologico e di malattie genetiche. Possiamo raggruppare macroscopicamente i biofarmaci in tre grandi famiglie: proteine terapeutiche, anticorpi monoclonali e vaccini.

Esempi

Il primo esempio di farmaco biologico è l'insulina. Inizialmente isolata e purificata dal pancreas di bovini agli inizi del 1920, ha segnato una svolta per il trattamento del diabete, condizione all'epoca fatale per i soggetti che ne erano colpiti. Solo nel 1978 grazie all'avvento delle biotecnologie la prima insulina umana fu sintetizzata in cellule di E. Coli o S. Cerevisiae e successivamente commercializzata nel 1982 da Eli Lilly[5].

Gli anticorpi monoclonali hanno rappresentato un "breaktrough" terapeutico principalmente per i pazienti oncologici o affetti da malattie autoimmuni. Il primo anticorpo monoclonale umano commercializzato è stato Adalimumab.

[1] *Definition of biological drug - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI*
https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biological-drug

[2] *Garvey M. Non-Mammalian Eukaryotic Expression Systems Yeast and Fungi in the Production of Biologics. J Fungi (Basel). 2022 Nov 8;8(11):1179. doi: 10.3390/jof8111179. PMID: 36354946; PMCID: PMC9692369.*

[3] *Generic Biologic Drugs - Drugs - MSD Manual Consumer Version (msdmanuals.com)*
https://www.msdmanuals.com/home/drugs/brand-name-and-generic-drugs/generic-biologic-drugs#:~:text=Biologic%20drugs%20are%20complex%20products,products%20used%20for%20treating%20disease.

[4] *Morrow T, Felcone LH. Defining the difference: What Makes Biologics Unique. Biotechnol Healthc. 2004 Sep;1(4):24-9. PMID: 23393437; PMCID: PMC3564302*

[5] *Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Oct 23;9:613. doi: 10.3389/fendo.2018.00613. PMID: 30405529; PMCID: PMC6205949.*

Prodotto utilizzando la tecnologia del DNA Ricombinante in linee cellulari umane, è un anticorpo monoclonale ricombinante IgG1 umano diretto specificamente verso il fattore di necrosi tumorale-α (TNF- α) indicato per il trattamento di pazienti adulti con artrite reumatoide da moderatamente a gravemente attiva[6].
Negli anni si è osservata una progressiva espansione del portfolio terapeutico grazie allo sviluppo e commercializzazione di numerosi biofarmaci, solo nel 2023 l'FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) ha approvato 34 farmaci biologici[7]. La recente pandemia da SARS-CoV-2 ha contribuito allo sviluppo e all'uso della più recente tecnologia biofarmaceutica: i vaccini a mRNA.

Piattaforma mRNA [8,9,10,11,12]

La piattaforma mRNA è un approccio rivoluzionario nello sviluppo dei vaccini e di strategie terapeutiche. Specificatamente per l'ambito vaccinale, invece di utilizzare le classiche metodiche di produzione (come virus inattivati, virus vivi attenuati e proteine ricombinanti), i vaccini a mRNA una volta inoculati intramuscolo istruiscono le cellule dell'ospite a produrre una proteina propria del patogeno ma totalmente innocua. L'esposizione di questa proteina sulla membrana plasmatica della cellula ospite induce una risposta immunitaria nei soggetti vaccinati, mimando ciò che accade durante l'infezione.
L'mRNA esogeno utilizzato come vettore codificante la proteina di interesse viene modificato rispetto alla sequenza originale in modo da ridurne il potenziale immunogenico, preservarne la stabilità, aumentarne la traduzione a livello cellulare. Nello specifico, per ridurre l'elevata immunogenicità intrinseca dell'mRNA, i

[6] *Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. Ther Clin Risk Manag. 2007 Mar;3(1):133-48. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.1.133. PMID: 18360621; PMCID: PMC1936294.*

[7] *Senior M. Fresh from the biotech pipeline: record-breaking FDA approvals. Nat Biotechnol. 2024 Mar;42(3):355-361. doi: 10.1038/s41587-024-02166-7. PMID: 38409589*

[8] *Vaccine Types | HHS.gov*
https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html#:~:text=Inactivated%20vaccines,recombinant%2C%20polysaccharide%2C%20and%20conjugate%20vaccines

[9] *Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. Nature. 2021 Sep;597(7876):318-324. doi: 10.1038/d41586-021-02483-w. PMID: 34522017.*

[10] *Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. Vaccines (Basel). 2021 Feb 12;9(2):147. doi: 10.3390/vaccines9020147. PMID: 33673048; PMCID: PMC7918810.*

[11] *Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023 (nature.com) https://www.nature.com/collections/bieheeeddf*

[12] *Uddin MN, Roni MA. Challenges of Storage and Stability of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. Vaccines (Basel). 2021 Sep 17;9(9):1033. doi: 10.3390/vaccines9091033. PMID: 34579270; PMCID: PMC8473088*

residui di Uridina vengono sostituiti con metil-pseudo-uridina o 5-metil-citidina (m5C). La riduzione dell'immunogenicità dell'mRNA attraverso l'incorporazione di nucleosidi modificati aiuta quindi ad evitare la produzione di anticorpi anti-mRNA e amplia l'applicazione terapeutica di questi tipi di biofarmaci. Le scoperte riguardanti modificazioni delle basi nucleosidiche che hanno permesso lo sviluppo di vaccini efficaci contro in SARS-CoV-2 ha permesso a Katalin Karikó e Drew Weissman di ricevere il premio Nobel 2023 per la medicina.

Al fine di permettere l'ingresso nella cellula e di massimizzare la stabilità delle fragili molecole di mRNA, quest'ultime vengono incapsulate in nanoparticelle lipidiche (LNP-Lipid Nano Particles). Queste particelle sono composte essenzialmente da lipidi ionizzabili, lipidi PEGilati, colesterolo e fosfolipidi. Alcuni componenti lipidici delle LNP hanno anche caratteristiche immunostimolatorie.

Infine, altre modifiche all'mRNA che ne permettono una miglior stabilità e un più alto tasso di traduzione sono la presenza di una coda di poli adenina (poli-A) all'estremità 3' della sequenza e l'aggiunta di un "Cap" protettivo al 5'. Una delle principali sfide dei vaccini mRNA è la mancanza di termostabilità e la necessità di conservazione, per periodi prolungati (18-24 mesi) a temperatura ultra-fredda ULT (-90 °C/-60 °C).

L'uso della piattaforma mRNA è attualmente testato per il trattamento di diverse patologie, mostrando il suo potenziale nella medicina personalizzata e nelle terapie innovative.

Motivazione per lo sviluppo[13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25]

La pandemia da SARS-CoV-2 è stata catalizzatore per lo sviluppo clinico dei vaccini a mRNA. Tuttavia, lo sviluppo di questa tecnologia è iniziato diversi decenni orsono, con i primi studi di delivery dell'mRNA esogeno già nel 1976 e il primo vaccino a mRNA testato in modello murino già nel 1995. Grazie alle modifiche alla struttura dell'mRNA (riduzione dell'immunogenicità) e allo sviluppo di tecnologie di delivery (protezione da RNAasi), la tecnologia ha trovato spazio e potenziale applicazione in diverse aree terapeutiche. Le sfide che la tecnologia sta ora affrontando sono principalmente legate allo sviluppo clinico in ambito oncologico e dell'autoimmunità. In ambito oncologico, gli obiettivi dei trial clinici attualmente in corso sono molteplici. Una delle strategie è quella di far produrre, tramite la vaccinazione con mRNA, delle proteine anormali, classicamente prodotte da una classe di tumori, (Tumor-associated antigens- TAAs o Tumor-specific antigens TSAs). Ciò al fine di istruire il sistema immunitario dell'ospite a reagire contro la neoplasia (ad esempio studio KEYNOTE-942); al trattamento viene associata una immunoterapia.

Due studi di fase II di BioNTech hanno valutano l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza in ambito oncologico dei vaccini a mRNA in combinazione con anti-PD-1 nel trattamento di pazienti con melanoma in stadio III o IV non resecabile, refrattario/recidivante e nei pazienti con cancro del colon-retto che hanno subito un intervento chirurgico e chemioterapia.

[13] *Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov. 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29326426; PMCID: PMC5906799*

[14] *Huang X, Kong N, Zhang X, Cao Y, Langer R, Tao W. The landscape of mRNA nanomedicine. Nat Med. 2022 Nov;28(11):2273-2287. doi: 10.1038/s41591-022-02061-1. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36357682*

[15] *Qin S, Tang X, Chen Y, Chen K, Fan N, Xiao W, Zheng Q, Li G, Teng Y, Wu M, Song X. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. Signal Transduct Target Ther. 2022 May 21;7(1):166. doi: 10.1038/s41392-022-01007-w. PMID: 35597779; PMCID: PMC9123296.*

[16] *Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. Vaccine. 2021 Apr 15;39(16):2190-2200. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.038. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33771389; PMCID: PMC7987532.*

[17] *Weber JS, Carlino MS, Khattak A, Meniawy T, Ansstas G, Taylor MH, Kim KB, McKean M, Long GV, Sullivan RJ, Faries M, Tran TT, Cowey CL, Pecora A, Shaheen M, Segar J, Medina T, Atkinson V, Gibney GT, Luke JJ, Thomas S, Buchbinder EI, Healy JA, Huang M, Morrissey M, Feldman I, Sehgal V, Robert-Tissot C, Hou P, Zhu L, Brown M, Aanur P, Meehan RS, Zaks T. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):632-644. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38246194..*

[18] *Whitley J, Zwolinski C, Denis C, Maughan M, Hayles L, Clarke D, Snare M, Liao H, Chiou S, Marmura T, Zoeller H, Hudson B, Peart J, Johnson M, Karlsson A, Wang Y, Nagle C, Harris C, Tonkin D, Fraser S, Capiz L, Zeno CL, Meli Y, Martik D, Ozaki DA, Caparoni A, Dickens JE, Weissman D, Saunders KO, Haynes BF, Sempowski GD, Denny TN, Johnson MR. Development of mRNA manufacturing for vaccines and therapeutics: mRNA platform requirements and development of a scalable production process to support early phase clinical trials. Transl Res. 2022 Apr;242:38-55. doi: 10.1016/j.trsl.2021.11.009. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34871810; PMCID: PMC8641981*

Uno studio di fase I è stato condotto per investigare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di mRNA-4157 da solo in soggetti con tumori solidi resecati e in strategia combinata con pembrolizumab nel KEYNOTE-603 in soggetti con tumori solidi non resecabili.

Inoltre, rispetto ai vaccini contro il cancro a DNA, la somministrazione di mRNA avviene grazie a una piattaforma non-integrante che si localizza solo a livello citoplasmatico, senza comportare l'entrata nel nucleo della cellula come avviene nel caso dei vaccini a DNA.

Questa caratteristica propria dei vaccini a mRNA evita il rischio di integrare un gene estraneo nel genoma dell'ospite. Inoltre, viene evitato il passaggio attraverso la membrana nucleare, che il DNA plasmidico dovrebbe attraversare. Quindi non vi è alcun rischio potenziale di infezione o mutagenesi inserzionale.

La degradazione dell'mRNA è controllata da processi cellulari fisiologici; grazie ai progressi di varie modifiche e metodi di delivery, l'emivita dell'mRNA in-vivo può essere quindi progettata per essere controllata, il che garantisce in gran parte la sicurezza del vaccino a mRNA.

Tuttavia, dovranno essere superati i seguenti ostacoli per facilitare l'impiego e rendere più accessibili i vaccini personalizzati contro il cancro a base di mRNA: 1) Il sequenziamento del tumore deve essere rapido ed economico per consentire una selezione individuale su misura degli antigeni da una libreria pre-prodotta di mRNA, possibilmente tramite sequenziamento a pannello su dispositivi di se-

[19] *Li Y, Wang M, Peng X, Yang Y, Chen Q, Liu J, She Q, Tan J, Lou C, Liao Z, Li X. mRNA vaccine in cancer therapy: Current advance and future outlook. Clin Transl Med. 2023 Aug;13(8):e1384. doi: 10.1002/ctm2.1384. PMID: 37612832; PMCID: PMC10447885*

[20] *Li Y, et al., mRNA vaccine in cancer therapy: Current advance and future outlook. Clin Transl Med. 2023 Aug;13(8):e1384. doi: 10.1002/ctm2.1384. PMID: 37612832; PMCID: PMC10447885.*

[21] *Schaft N, Dörrie J, Schuler G, Schuler-Thurner B, Sallam H, Klein S, Eisenberg G, Frankenburg S, Lotem M, Khatib A. The future of affordable cancer immunotherapy. Front Immunol. 2023 Sep 6;14:1248867. doi: 10.3389/fimmu.2023.1248867. PMID: 37736099; PMCID: PMC10509759..*

[22] *Mallapaty S. Where did Omicron come from? Three key theories. Nature. 2022 Feb;602(7895):26-28. doi: 10.1038/d41586-022-00215-2. PMID: 35091701.*

[23] *https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use*

[24] *Chen JR, Liu YM, Tseng YC, Ma C. Better influenza vaccines: an industry perspective. J Biomed Sci. 2020 Feb 14;27(1):33. doi: 10.1186/s12929-020-0626-6. PMID: 32059697; PMCID: PMC7023813.*

[25] *https://investors.biontech.de/static-files/7267e4d2-9530-4a5a-bedd-674d1d758ccd*

quenziamento decentralizzati. 2) La produzione di RNA deve essere economica e la creazione di significativi batch di mRNA può raggiungere questo obiettivo. Al contrario, produrre mRNA personalizzati per un singolo paziente non sarà fattibile. 3) L'mRNA deve essere formulato per essere stabile a -20°C ed evitare quindi sfide logistiche, di trasporto e stoccaggio eccessivamente complesse. 4) Gli altri componenti per la formulazione del vaccino devono essere accessibili in termini di costo e reperibilità. 5) Le spese aggiuntive per il rispetto delle norme GMP devono essere limitate. Pur mantenendo la sicurezza, la burocrazia deve essere ridotta.

Lo sviluppo di questa tecnologia potrebbe rappresentare una svolta nel trattamento di alcune patologie ad oggi refrattarie a trattamenti anche in ambito di malattie metaboliche, malattie cardiovascolari oltre a malattie infettive.

La medicina personalizzata rappresenta quindi un forte campo di espansione per la tecnologia a mRNA. Sviluppo tuttavia non esente da forti sfide tecnologiche dovute all'applicabilità della medicina personalizzata (costi, facilities, expertise), ma anche a un contesto regolatorio che vede una nuova tecnologia affacciarsi sulla scena dei trattamenti farmacologici avanzati. Dal punto di vista produttivo, la tecnologia non è esente da criticità di processo. Se da un lato il processo è molto rapido e tutto sommato semplice se lo confrontiamo con il processo produttivo di altri farmaci biologici, dall'altro, utilizzando dei processi di sintesi in vitro, la disponibilità di materiali di partenza "GMP grade" potrebbe limitare la produzione. La presenza di strutture produttive in grado di assicurare il "GMP Grade" dei prodotti finali potrebbe rappresentare un ulteriore fattore limitante per la tecnologia. Infine, il processo produttivo e distributivo per quanto semplice deve tener conto della "fragilità" dell'mRNA, specialmente riguardo la temperatura; è essenziale quindi un attento mantenimento, monitoraggio e tracciamento della catena del freddo.

Nonostante queste limitazioni, specialmente in ambito vaccinale, la tecnologia offre un valore aggiunto di non poco contro relativamente alla velocità di produzione. Soprattutto per adattamenti a nuove varianti che possono emergere nel corso di epidemie o pandemie, ma anche nel naturale avvicendarsi di ceppi in-

fluenzali stagionali. Ad esempio, il tempo necessario all'adattamento e commercializzazione del vaccino anti SARS-CoV-2 verso la variante Omicron è stato di circa 10 mesi Per quanto riguarda la produzione di vaccini a mRNA contro l'influenza si stima un potenziale risparmio di 4-7 mesi rispetto alle classiche metodiche di produzione (egg- o cell-based); questo risparmio consentirebbe una produzione temporalmente ritardata con una più precisa previsione dei ceppi circolanti.

Rilevanza[26,27,28,29,30,31,32,33]

A causa dell'innovatività della piattaforma mRNA, è difficile prevedere con precisione il suo impatto digitale, ambientale, energetico e sociale. Inoltre, un altro aspetto da considerare è che finora sono avvenuti solo produzione e uso su larga scala dei vaccini mRNA (principalmente durante una fase pandemica).

L'mRNA può beneficiare di nuovi strumenti digitali, come l'intelligenza artificiale, poiché queste due tecnologie possono potenzialmente lavorare sinergicamente per ottimizzare le sequenze di mRNA. Moderna e IBM stanno collaborando per utilizzare l'intelligenza artificiale generativa e il calcolo quantistico per far progredire ulteriormente lo sviluppo della tecnologia mRNA, mentre BioNTech ha acquisito InstaDeep per scoprire, progettare e sviluppare immunoterapie di nuova generazione su larga scala sfruttando l'intelligenza artificiale e le tecnologie di apprendimento automatico (machine learning).

[26] https://www.cnbc.com/2023/04/20/moderna-and-ibm-to-use-ai-quantum-computing-on-mrna-vaccines.html

[27] https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-acquire-instadeep-strengthen-pioneering-position-field.

[28] Kurzweil, P. et al The Ecological Footprint of COVID-19 mRNA Vaccines: Estimating Greenhouse Gas Emissions in Germany. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 7425. https://doi.org/10.3390/ijerph18147425

[29] Pardi, N., Hogan, M., Porter, F. et al. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov 17, 261–279 (2018). https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243

[30] https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html

[31] https://www.who.int/initiatives/the-mrna-vaccine-technology-transfer-hub

[32] —https://www.who.int/news/item/23-02-2022-moving-forward-on-goal-to-boost-local-pharmaceutical-production-who-establishes-global-biomanufacturing-training-hub-in-republic-of-korea

[33] What will it take to develop a sustainable vaccine manufacturing ecosystem in Africa? – Africa CDC https://africacdc.org/news-item/what-will-it-take-to-develop-a-sustainable-vaccine-manufacturing-ecosystem-in-africa/

L'impatto ambientale principale dei vaccini a mRNA include le emissioni di gas serra associate ai loro processi di produzione, stoccaggio e distribuzione. Uno studio ha tentato di stimare l'impatto ambientale di due vaccini a mRNA in termini di CO2, scoprendo che la carbon footprint di una singola dose di vaccino mRNA può variare da 0,01 a 0,2 kg di equivalenti di CO2. Questi dati dipendono da fattori come le tecnologie di raffreddamento e le rotte logistiche verso i siti di vaccinazione. Sebbene sia impossibile calcolare con precisione l'impatto ambientale effettivo della nuova tecnologia, appare evidente che il trasporto rappresenta fino al 99% della carbon footprint totale. Tuttavia, in termini di impatto di CO2, i vaccini mRNA non impongono un carico significativo sull'ambiente. Rispetto alle implicazioni mediche, economiche e sociali delle vaccinazioni COVID-19, l'impatto ecologico della produzione, dello stoccaggio, del congelamento e della distribuzione in termini di equivalenti di CO2 è piccolo.

Questi risultati sono stati generati analizzando una fase pandemica in cui sono state condotte campagne di distribuzione e vaccinazione di massa. Tuttavia, la tecnologia mRNA deve essere vista nella sua integrità durante lo scenario "normale" di applicazione. Grazie alla produzione più semplice e breve, ma anche alla potenziale "personalizzazione" dei vaccini oncologici e all'elevata adattabilità della piattaforma, questa tecnologia può aiutare a ridurre, a medio/lungo termine, il carico ambientale del trattamento/prevenzione delle malattie umane.

Come riportato in precedenza, un fattore limitante che attualmente influenza la tecnologia e che può anche avere un impatto sull'impronta di CO2 è la sua dipendenza da temperature ultra-basse. Tuttavia, questo apparente svantaggio, unito al semplice processo di produzione e alla trasferibilità, ha portato all'implementazione durante e dopo la pandemia di SARS-COV-2 di soluzioni per avviare la produzione locale di vaccini. Infatti, nel giugno 2021, è stato annunciato che il centro di trasferimento tecnologico dell'OMS costruirà/supporterà piattaforme

nei paesi a basso e medio reddito per produrre vaccini mRNA attraverso un centro di eccellenza e formazione. Nel 2022, l'OMS ha annunciato che altri cinque paesi riceveranno supporto dal centro globale mRNA in Sudafrica: Bangladesh, Indonesia, Pakistan, Serbia e Vietnam. Questi centri globali di formazione per la bioproduzione serviranno tutti i paesi a basso e medio reddito che desiderano produrre farmaci biologici, come vaccini, insulina, anticorpi monoclonali e trattamenti contro il cancro; finora, ci sono 15 destinatari selezionati per la tecnologia mRNA attraverso il centro dell'OMS.

Soluzioni innovative sono state sviluppate dai produttori di mRNA per supportare la produzione locale di vaccini nei paesi a basso e medio reddito (*low-middle income countries* LMIC). Nel febbraio 2022, BioNTech ha introdotto il primo impianto modulare di produzione di mRNA per promuovere la produzione scalabile di vaccini in Africa. I moduli sono stai progettati per produrre una gamma di vaccini a base di mRNA. I BioNTainers sono anche progettati per essere aggiornati regolarmente, poiché BioNTech aspira a mantenerli uno degli impianti di produzione di mRNA più sofisticati al mondo. Attualmente, solo l'1% dei vaccini somministrati in Africa è prodotto localmente; il restante 99% è importato. Tale squilibrio nella produzione può contribuire a un accesso disuguale ai vaccini necessari e a enormi disparità sanitarie tra le nazioni. Se l'implementazione locale della piattaforma mRNA sarà raggiunta, potrà rappresentare un grande passo avanti nella riduzione delle disparità nei LMIC, avendo un impatto significativo sugli obiettivi di sviluppo sostenibile.

Indicatori di impatto [34,35,36]

La tecnologia mRNA ha il potenziale di semplificare lo sviluppo di una nuova generazione di terapie e generare enormi benefici sociali. Le aziende, i responsabili politici e i regolatori hanno l'opportunità di aiutare a raggiungere questo potenziale.

[34] https://hbr.org/2022/04/will-mrna-technology-companies-spawn-innovation-ecosystems

[35] Li Y, et al., mRNA vaccine in cancer therapy: Current advance and future outlook. Clin Transl Med. 2023 Aug;13(8):e1384. doi: 10.1002/ctm2.1384. PMID: 37612832; PMCID: PMC10447885.

[36] https://www.who.int/news/item/01-02-2022-tonnes-of-covid-19-health-care-waste-expose-urgent-need-to-improve-waste-management-systems

Una pletora di studi clinici per terapie contro il cancro ha dimostrato un crescente interesse da parte delle aziende a rilasciare vaccini contro il cancro a base di mRNA, il che richiede un processo di produzione sostenibile ed economico che risolva tre principali problemi di instabilità, immunogenicità innata e inefficiente "delivery" in-vivo dell'mRNA. Pertanto, la piattaforma mRNA in contesti diversi dalla vaccinazione anti-SARS-COV-2 deve dimostrare il suo beneficio dal punto di vista del rapporto costo beneficio.

Le nuove strategie di trattamento per il cancro, in molti casi, hanno un costo di diverse centinaia di migliaia di dollari. Anche nei paesi sviluppati, questo è un onere finanziario difficile da sostenere per la società e insostenibile per la maggior parte degli individui. Pertanto, le considerazioni economiche sono cruciali per l'uso dei nuovi farmaci derivanti dalla piattaforma mRNA.

Pertanto, l'impatto dal punto di vista politico, sociale ed economico della piattaforma mRNA (diverso dal vaccino mRNA) dovrà dimostrare il suo beneficio in termini di costi e la sua applicabilità nella vita reale secondo un approccio di medicina personalizzata.

Un altro indicatore importante sarà il suo impatto nella prevenzione dei ricoveri e/o delle malattie gravi e, di conseguenza, dei costi diretti e indiretti associati. Sebbene alcuni dei parametri possano essere facilmente estrapolati, come la perdita di produttività, l'onere economico ed etico, altri parametri impattati sono emersi durante la pandemia di COVID-19. La quantità di dispositivi di protezione individuali (DPI) monouso e dispositivi medici utilizzati dai pazienti e per i pazienti è stata significativa. Secondo l'analisi globale dell'OMS sui rifiuti sanitari nel contesto del COVID-19, si stima che circa 87.000 tonnellate di DPI siano state acquistate dei paesi attraverso un'iniziativa di emergenza congiunta delle Nazioni Unite tra marzo 2020 e novembre 2021 e spedite per supportare le esigenze urgenti in risposta al COVID-19. La maggior parte di questi dispositivi è destinata a finire come rifiuto non riciclabile.

L'adozione di nuovi trattamenti, idealmente più efficaci, può garantire risparmi

per i sistemi sanitari, ma ridurrà anche il carico per l'ambiente con meno rifiuti ospedalieri da trattare senza possibilità di riciclo. Pertanto, l'impatto ambientale della piattaforma mRNA può essere rilevante sia in caso di future pandemie, come ampiamente dimostrato durante l'emergenza COVID-19, sia in modo meno "acuto" se questa tecnologia dimostrerà la sua rilevanza e applicabilità nelle condizioni croniche o in oncologia.

Stato dell'arte [37,38]

Attualmente, il mercato globale dei vaccini a mRNA consiste interamente di vaccini per il Covid-19. Sebbene Moderna e BioNTech siano effettivamente leader nel settore, altre aziende stanno anche dando un contributo significativo alla tecnologia mRNA e alla sua applicazione in medicina. Diverse aziende farmaceutiche hanno vaccini mRNA in fase avanzata di sviluppo per altre malattie infettive, dimostrando il forte potenziale di crescita e diversificazione di questo mercato.
La pipeline di Moderna è caratterizzata dalla forte presenza di diversi candidati mRNA sia per malattie respiratorie (influenza, RSV, COVID-19 da soli o in combinazione), ma anche per una pletora di altre malattie infettive come CMV, HSV, VZV, ZIKA attualmente in diverse fasi di sviluppo. Oltre a questo, oncologia e malattie rare sono fortemente rappresentate nella pipeline con vaccini e terapie contro il cancro e terapie intracellulari per malattie rare.

La pipeline di BioNTech, in collaborazione con altri partner, ha una pipeline simile con un forte focus sulle malattie infettive respiratorie (influenza, COVID-19 da soli o in combinazione) ma anche malaria, herpes zoster, MPOX. Dal lato oncologico, il melanoma avanzato e il NSCLC metastatico, il cancro del testa- collo sono il focus del programma di sviluppo di BioNTech.

Altre aziende che stanno attualmente esplorando soluzioni mRNA sono: CureVac, una azienda biofarmaceutica tedesca in collaborazione con GSK; Sanofi, che ha

[37] https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/moderna-leads-the-development-of-mrna-vaccines-in-infectious-diseases/

[38] https://investors.modernatx.com/events-and-presentations/Program-Detail/default.aspx

acquisito nel 2021 Translate Bio per accelerare l'applicazione di più tecnologie LNP e sviluppare ulteriormente vaccini mRNA per una gamma di malattie con elevate necessità non soddisfatte; Arcturus Therapeutics, una azienda biotecnologica statunitense che attualmente si concentra sull'applicazione dell'mRNA per malattie rare come la carenza di ornitina transcarbamilasi e la fibrosi cistica.

NUOVE PIATTAFORME TECNOLOGICHE PER LO SVILUPPO DI VACCINI BATTERICI RILEVANTI NEL CONTRASTO ALL'ANTIMICROBICA-RESISTENZA (AMR)

Per affrontare la diffusione di malattie infettive, così come il problema crescente dell'antimicrobica resistenza (AMR), che continuano a rappresentare una seria minaccia per la salute pubblica e gravano pesantemente sui sistemi sanitari e sulla società, è necessario uno sforzo comune in linea con la strategia One Health.

L'industria dei vaccini continua a evolversi in risposta al dinamico panorama della salute globale, con l'innovazione al centro. Dalla sperimentazione di nuove tecnologie vaccinali all'ampliamento delle strategie di immunizzazione, l'attuale panorama di ricerca e sviluppo industriale riflette un impegno a salvare quante più vite possibile dalle pericolose malattie infettive. Questi progressi non riguardano solo la risposta alle minacce sanitarie immediate, ma sono anche essenziali per mantenere la stabilità economica e la competitività a lungo termine dell'UE sulla scena globale.

La vaccinazione è considerata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) anche una delle strategie fondamentali per contrastare la diffusione dell'AMR, riducendo il numero di infezioni, sia batteriche che virali, che inevitabilmente conducono alla prescrizione di antibiotici. Secondo un rapporto OMS aumentare la copertura dei vaccini esistenti potrebbe prevenire ulteriori 106.000 decessi/anno legati all'AMR, mentre lo sviluppo di nuovi vaccini potrebbe salvare altre 543.000 vite/anno.

Vengono illustrate in questa sede alcune nuove piattaforme che potenzialmente potranno, negli anni a venire, permettere lo sviluppo di nuovi vaccini batterici diretti contro specie patogene rilevanti nel contesto dell'AMR.

MAPS Technology [39, 40, 41, 42]

La MAPS Technology costituisce una metodica innovativa che semplifica la progettazione di nuovi vaccini e mira a migliorare la protezione immunitaria verso malattie infettive e non-infettive. Una prima applicazione estensiva di tale piattaforma riguarda i vaccini contro il batterio patogeno *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco).

Ad oggi, i vaccini disponibili e commercializzati contro lo pneumococco sono vaccini polisaccaridici puri o coniugati, basati sui polisaccaridi formanti la capsula batterica.

I vaccini polisaccaridici puri inducono una risposta immunitaria T-indipendente, che determina minore produzione anticorpale e scarsa produzione di cellule della memoria; inoltre, dosi ripetute di vaccini polisaccaridici puri possono indurre un fenomeno di tolleranza immunologica che conduce a una ridotta o assente risposta alle dosi di richiamo.

I vaccini polisaccaridici coniugati (detti anche glicoconiugati) si ottengono legando il polisaccaride, mediante un legame chimico covalente, direttamente ad una proteina carrier, che svolge la funzione di migliorare la presentazione del polisaccaride stesso al sistema immunitario.

L'efficacia di campo e la tollerabilità dei vaccini glicoconiugati nel prevenire la patologia pneumococcica sono state ampiamente dimostrate, tuttavia tali vaccini presentano alcune limitazioni, sia dal punto di vista della formulazione, sia dal punto di vista dell'immunogenicità.

I legami covalenti polisaccaride-carrier richiedono un processo chimico industriale potenzialmente impattante sulla conformazione sterica degli epitopi. I vaccini

[39] *Dagan R, Poolman J et al. Glycoconjugate vaccines and immune interference: a review. Vaccine. 2010;28(34):5513–23.*

[40] *Zhang F, Lu YJ, Malley R. Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Aug 13;110(33):13564-9. Epub 2013 Jul 29.*

[41] *Malley R, Lu YJ et al. Multiple antigen presenting system (MAPS): state of the art and potential applications. Expert Rev Vaccines. 2024 Jan-Dec;23(1):196-204. Epub 2024 Jan 8.*

[42] *Borys D, Smulders R et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a novel 24-valent pneumococcal vaccine candidate in healthy, pneumococcal vaccine-naïve Japanese adults: A phase 1 randomized dose-escalation trial. Vaccine 44 (2025); 126545.*

glicoconiugati stimolano anche risposte anticorpali verso le proteine carrier stesse che, però, non essendo correlate al patogeno di interesse, non contribuiscono all'effetto protettivo. Inoltre, a causa di fenomeni di interferenza immunologica determinata dalla quantità di proteina carrier, il numero di polisaccaridi incorporabili in un vaccino glicoconiugato risulta limitato, rendendo il numero dei sierotipi contenuti nel vaccino inferiore al numero dei sierotipi circolanti che determinano malattia.

L'innovazione della MAPS Technology si basa su un legame non covalente ad alta affinità tra rizavidina e biotina, la cui interazione genera un dimero avidina-biotina molto stabile. Legando gli antigeni polisaccaridici alla biotina e quelli proteici alla rizavidina si ottiene un complesso molecolare contenente polisaccaridi e proteine patogeno-derivate, che mantiene intatta la struttura molecolare degli epitopi antigenici da presentare alle cellule del sistema immunitario (Figura 1). Grazie a tale conformazione, i vaccini basati sulla MAPS Technology inducono risposte immunitarie più ampie, dirette sia nei confronti degli antigeni polisaccaridici che proteici, rendendo così più efficiente la risposta immunitaria.

Una delle prime applicazioni della MAPS Technology è stata la realizzazione di un vaccino candidato contro lo pneumococco. In tale formulazione, i polisaccaridi capsulari e due proteine di fusione derivanti dal batterio sono legati rispettivamente a una molecola di biotina e a una di rizavidina, formando un complesso macromolecolare stabile. Grazie alla versatilità della piattaforma è stato possibile realizzare un primo vaccino contenente 24 serotipi di pneumococco attualmente in fase II di sviluppo clinico, ed avviare la ricerca di un altro vaccino con più di 30 sierotipi.

La vaccinazione anti-pneumococcica basata sulla MAPS Technology ha dimostrato di indurre una robusta produzione di immunoglobuline G e risposte immunitarie cellulari sia di tipo Th2 che Th1/Th17 in contesti di studio pre-clinici e in due studi clinici (fase I/II), con un accettabile profilo di sicurezza.

In conclusione, la MAPS Technology costituisce un innovativo sistema macromolecolare che ottimizza la risposta immunitaria, permettendo la presentazione contemporanea di un elevato numero di antigeni.

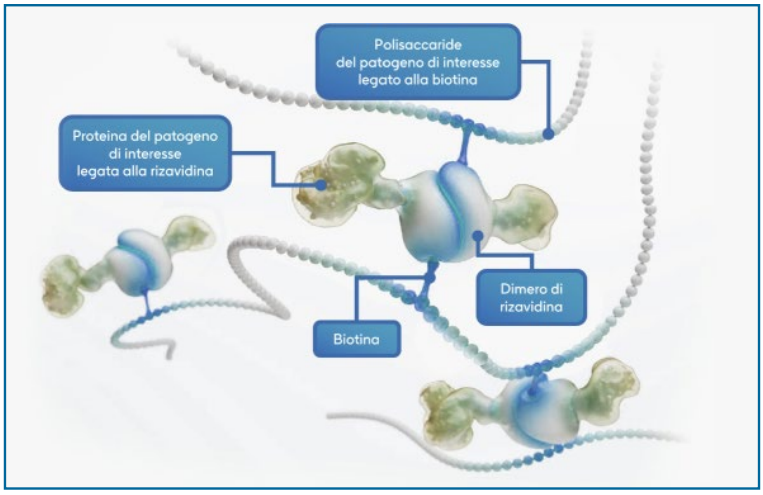


Figura1: MAPS technology
(immagine adattata da "Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity", Zhang F et all, 2013)

Generalized Membrane Module Antigen (GMMA) [43,44,45,46]

La Generalized Membrane Module Antigen (GMMA) costituisce una piattaforma tecnologica con grande potenziale per la formulazione di vaccini sicuri ed efficaci.

La piattaforma si basa su una caratteristica propria dei batteri Gram-negativi, ovvero, quella di rilasciare spontaneamente vescicole dalla loro membrana esterna,

[43] *Piccioli D, Bartolini E et al. GMMA as a 'plug and play' technology to tackle infectious disease to improve global health: context and perspectives for the future. Expert Rev Vaccines. 2022 Feb;21(2):163-172. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34913415.*

[44] *Micoli F, Alfini R et al. GMMA Is a Versatile Platform to Design Effective Multivalent Combination Vaccines. Vaccines (Basel). 2020 Sep 17;8(3):540.*

[45] *Micoli F, Nakakana UN, et al. Towards a Four-Component GMMA-Based Vaccine against Shigella. Vaccines (Basel). 2022 Feb 18;10(2):328.*

[46] *Leroux-Roels I, Maes C et al. Safety and Immunogenicity of a 4-Component Generalized Modules for Membrane Antigens Shigella Vaccine in Healthy European Adults: Randomized, Phase 1/2 Study. The Journal of Infectious Diseases 2024 Oct 16;230(4):e971-e984*

chiamate OMV (acronimo per Outer Membrane Vescicles). Le OMV sono ormai consolidate nella pratica vaccinale essendo contenute nel vaccino a 4 componenti contro il meningocco B attualmente in uso in molti Paesi.

Le OMV prodotte da ceppi batterici geneticamente ingegnerizzati vengono identificate con l'acronimo GMMA. Essendo costituite da porzioni di membrana esterna, le vescicole GMMA contengono diversi componenti antigenici chiave necessari per evocare una risposta immunitaria efficace, ma a differenza dei batteri interi non hanno la capacità di replicarsi né di causare malattia (si veda figura). Inoltre, le vescicole GMMA contengono naturalmente nella loro composizione molecole immunostimolanti e presentano una dimensione ottimale (tra 20 e 250 nanometri) per essere fagocitate dalle cellule presentanti l'antigene, fungendo così da veicolo per la presentazione al sistema immunitario degli antigeni a funzione vaccinale. Infine, antigeni di differente natura (proteici o polisaccaridici) possono essere prodotti all'interno del batterio da cui le vescicole GMMA derivano tramite trasferimento di materiale genetico, in modo che tali antigeni possano essere esposti in conformazione nativa sulla superficie delle vescicole GMMA (si veda figura).

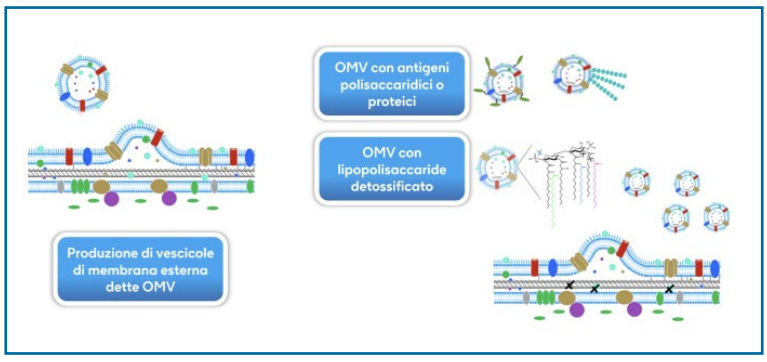


Figura2: Produzione di GMMA
(immagine adattata da "Outer membrane vesicle vaccines", Micoli F et all, 2022)

Bioconiugazione [47,48,49,50]

Con il termine bioconiugazione si fa riferimento a una piattaforma che permette la progettazione di nuovi vaccini e la loro produzione in modo più semplice, veloce ed economico rispetto alle tecniche di produzione di vaccini glicoconiugati oggi in uso.

Per ottenere i vaccini glicoconiugati tradizionali è infatti necessario seguire un processo che prevede diverse fasi: l'estrazione dei polisaccaridi specifici dal patogeno di interesse vaccinale e l'ingegnerizzazione genetica di un ceppo batterico specifico dal quale verrà poi prodotta e purificata la proteina carrier. Dopodiché, è necessario coniugare tale proteina carrier ai polisaccaridi purificati. Questo processo richiedere l'utilizzo di una chimica complessa, potenzialmente in grado di causare danni agli epitopi immunogenici, compromettendo l'immunogenicità del vaccino.

Tali limitazioni vengono superate dalla bioconiugazione, che sfrutta la capacità di un enzima batterico, denominato Pglb, di formare legami tra un polisaccaride e siti proteici definiti, preservando la conformazione nativa delle componenti antigeniche. Utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante, il sistema di espressione *Escherichia coli* può essere utilizzato per produrre polisaccaridi specifici che vengono coniugati con le proteine carrier direttamente nello spazio periplasmico del batterio. Pertanto, il vaccino glicoconiugato viene prodotto interamente in *E. coli* in un processo a fase singola, con conseguenti vantaggi in termini di riproducibilità e robustezza del processo, riducendo al contempo i costi di produzione (Figura 3).
Utilizzando questa tecnologia, sono già stati sviluppati e saggiati in clinica diversi vaccini contro vari agenti patogeni. Alcuni vaccini bioconiugati hanno già dimostrato un profilo di sicurezza accettabile e una buona risposta immunitaria specifica.

Vista la potenzialità della bioconiugazione di creare nuovi vaccini in modo veloce,

efficace e poco costoso, tale piattaforma potrebbe trovare applicazione nella progettazione di vaccini diretti contro alcune malattie endemiche nei paesi a medio e basso reddito, come ad esempio le Shigellosi.

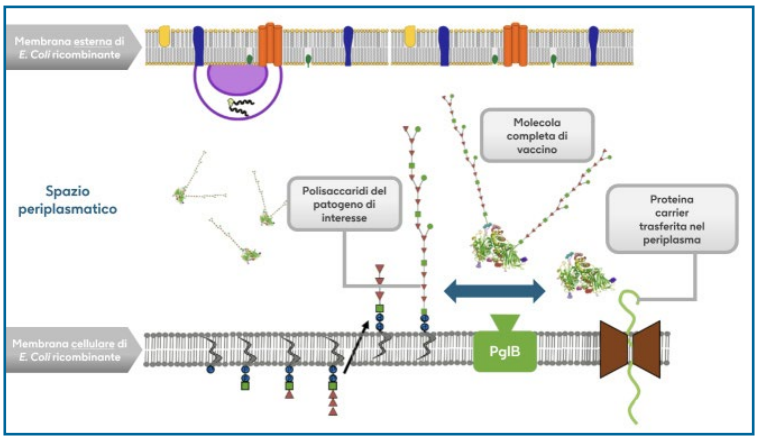


Figura3: Schema di processo di bioconiugazione
(immagine adattata da "The Ongoing Journey of a Shigella Bioconjugate Vaccine.", Martin P et all, 2022)

Motivazione per lo sviluppo[51]

Attualmente, esistono ancora molte malattie infettive batteriche che rappresentano una seria minaccia per l'umanità per le quali non sono disponibili vaccini e che richiedono l'uso di antibiotici.

Purtroppo, il continuo utilizzo di antibiotici determina l'insorgenza e la diffusione di meccanismi di resistenza che nel tempo rendono inutilizzabile l'antibiotico nella pratica clinica e vanificano gli investimenti precedenti.

I vaccini sono utilizzati a scopo profilattico e sono quindi efficaci prima che i batteri patogeni inizino a replicarsi e prima che vengano colpiti i diversi tessuti e organi, riducendo la necessità di terapie antibiotiche. Inoltre, i vaccini costituiscono

[51] *Bertagnolio S, Dobreva Z, Centner CM, et al. WHO global research priorities for antimicrobial resistance in human health. Lancet Microbe. 2024 Aug 12:100902.*

un presidio medico di maggiore durata nel tempo rispetto agli antibiotici. Mentre gli antibiotici svolgono la loro funzione su un unico sito di azione (come la sintesi della parete della cellula batterica o delle proteine), i vaccini di solito contengono più epitopi e sono dunque necessarie più mutazioni concomitanti per conferire resistenza a un vaccino; tale fenomeno si verifica molto raramente.

Pertanto, la ricerca e lo sviluppo di vaccini nuovi o migliorati, insieme agli sforzi per accelerare la loro immissione sul mercato, sono considerati dall'OMS come parte di un piano strategico per la prevenzione delle malattie a livello globale e la contestuale riduzione dell'uso di antimicrobici nella pratica clinica. In tale prospettiva, è di primaria importanza la disponibilità di nuove piattaforme tecnologiche che supportino la progettazione di nuovi vaccini.

In generale, le tecnologie semplici e accessibili che mirano a prevenire più malattie rappresentano una via preferenziale per lo sviluppo di vaccini.

Grazie alla sua natura facilmente modulabile, il potenziale della MAPS Technology può trovare applicazione in un'ampia gamma di vaccini batterici, virali e oncologici. Attualmente, alcuni vaccini candidati, basati sulla MAPS Technology, diretti contro *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi* e *paratyphi A, SARS-CoV-2 e Mycobacterium tubercolosis,* sono stati testati a livello preclinico in modelli animali. Il primo vaccino sviluppato con la MAPS Technology contro *S. pneumoniae* si trova nelle Fasi II/III di sviluppo clinico.

Un vaccino basato sulla tecnologia GMMA in fase avanzata di sviluppo clinico per prevenire l'infezione da *Shigella sonnei* ha dimostrato di essere ben tollerato e immunogenico in studi clinici di Fase I/II su adulti sani.

Un nuovo vaccino bioconiugato quadrivalente per Shigella (*Shigella flexneri* sierotipi 2a, 3a e 6 e *Shigella sonnei*) è attualmente in fase di sperimentazione in un

programma di fase I/II per valutare la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino nella popolazione target dei neonati di 9 mesi.

Stato dell'arte [52,53]

Vaccines Europe è un gruppo di lavoro specializzato in vaccini all'interno della Federazione Europea delle Industrie e Associazioni Farmaceutiche (EFPIA), che da anni rappresenta e esprime proattivamente i punti di vista dell'industria dei vaccini su questioni chiave di interesse comune discusse a livello dell'UE.

Recentemente è stato reso disponibile il Report "Vaccines Europe pipeline review 2024; Innovating for tomorrow, today" che contiene una sintesi di aggiornamento su tutti i vaccini in sviluppo in Europa.

Secondo tale Report, a metà del 2024 98 candidati vaccini si trovavano in fase di sviluppo, di cui 93 erano vaccini profilattici e 5 erano vaccini terapeutici (diretti contro agenti infettivi).

La maggior parte dei candidati vaccini ha come bersaglio malattie infettive causate da virus. I candidati vaccini più frequenti erano il COVID-19 (SARS-CoV-2) (15 candidati, anche in combinazione con altri coronavirus), seguito da influenza stagionale (13 candidati), virus respiratorio sinciziale (RSV) (7 candidati). Oltre a questi, diversi candidati vaccini erano una combinazione di virus (3 candidati contro COVID-19 + influenza stagionale, 1 candidato contro COVID-19 + influenza stagionale + RSV e 2 candidati contro influenza stagionale + RSV).

Su 98 candidati vaccini in sviluppo, solo 22 (22,4%) erano vaccini batterici, alcuni dei quali sviluppati da GSK impiegando le piattaforme tecnologiche illustrate nei paragrafi precedenti.
GSK Vaccines, società del gruppo GSK, si contraddistingue in Italia per la ricerca e produzione di vaccini. A Siena e nella vicina Rosia, dove sono impegnati oltre

[52] *Vaccines Europe pipeline review 2024; Innovating for tomorrow, today. Vaccines Europe 2024. www.vaccineseurope.eu*

[53] *GSK in Italia; https://it.gsk.com/it-it/*

2.000 collaboratori di 45 nazionalità diverse, si trovano un centro di ricerca e sviluppo globale - uno dei tre centri mondiali dell'azienda insieme a Rixensart in Belgio e a Rockville negli Stati Uniti - ed uno stabilimento produttivo, che operano nel rispetto dei più alti standard qualitativi.
Il campus di Siena è uno dei principali centri GSK per la ricerca e sviluppo di vaccini e anticorpi monoclonali (mAbs) batterici a livello mondiale, con un focus particolare su meningococco/gonococco, stafilococcocco, *Klebsiella*, *C. difficile E.coli* e pneumococco.

Il campus di Siena è stato il primo al mondo a sviluppare il vaccino acellulare contro la pertosse, il vaccino antinfluenzale con adiuvante, il vaccino tetravalente contro i sierogruppi ACWY di meningococco e quello contro il meningococco B. Quest'ultimo è stato sviluppato utilizzando una tecnica assolutamente innovativa, conosciuta come la reverse vaccinology. Si tratta di una tecnica basata sul sequenziamento del genoma dei patogeni. Grazie a questa modalità è stato possibile sviluppare vaccini impossibili da realizzare con le tecnologie convenzionali. Inoltre, a Siena è presente anche il GSK Vaccines Institute for Global Health (GVGH), l'unico istituto in GSK che sviluppa vaccini contro le malattie infettive che colpiscono maggiormente li Paesi a basso e medio reddito.

FARMACI PER TERAPIE AVANZATE

Grazie agli enormi progressi fatti negli ultimi venti anni nel campo delle biotecnologie, sono emerse nel panorama medico le terapie avanzate o ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product). Si tratta di farmaci a base di DNA, RNA, cellule o tessuti cellulari, che trovano applicazioni per la diagnosi, la prevenzione o il trattamento di gravi malattie genetiche, croniche e tumori.

Le terapie avanzate possono essere classificate in tre gruppi principali:

- **Le Terapie geniche** hanno l'obiettivo di trattare malattie causate da un difetto genetico correggendo l'errore, aggiungendo copie di gene funzionante, sostituendo il gene difettoso con copie corrette del gene o regolandone l'espressione.
- **Le terapie cellulari** somatiche, utilizzano una preparazione contenente cellule vive per ottenere un effetto terapeutico, diagnostico o preventivo. I prodotti di ingegneria tissutale ricreano organi of tessuti impiantabili ottenuti in laboratorio per rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano.
  Questi prodotti hanno dato un forte stimolo allo sviluppo della medicina rigenerativa grazie alla comprensione sempre più profonda della biologia delle cellule staminali, in grado di differenziarsi per potenzialmente sostituire organi e tessuti danneggiati.
- I **prodotti combinati** che contengono uno o più dispositivi medici come parte integrante del medicinale ATMP.

Motivazioni per lo sviluppo

Le terapie avanzate approvate per l'uso umano dall'Agenzia Europea per i Medicinali (European Medicines Agency) sono ancora un numero contenuto. Da una valutazione fatta a metà 2024, 27 ATMP sono state approvate ad oggi da EMA, ma 7 sono state ritirate dal mercato: sono dunque 20 le ATMP in commercio in Europa, di cui 14 orfane. Sulle 20 ATMPs commercializzate in Europa, 12 sono ad oggi approvate e rimborsate in Italia[54] .

[54] *VII report italiano sugli Advance Therapy Medicinal Products. Ottobre 2024. Disponibile a https://www.atmpforum.com/report/ (ultimo accesso 9/12/2024)*

L'Italia è sempre stata pioniere nella Ricerca & Sviluppo delle Terapie Avanzate, con 4 dei primi prodotti approvati da EMA frutto della ricerca italiana. La sfida nel settore delle Terapie Avanzate è, da un lato, garantire l'attrattività del nostro paese per investimenti in R&S e produzione di ATMP, e dall'altro facilitare l'accesso al numero crescente di terapie avanzate che arriveranno ai pazienti. Il monitoraggio degli studi clinici in corso con nuove ATMP fa prevedere un incremento esponenziale con potenzialmente fino a 60 nuove terapie geniche e cellulari disponibili entro il 2030 a livello globale[55] . La sfida principale che questa crescita pone dal punto di vista dell'accesso è quella della sostenibilità economica per il sistema-paese: si prospetta necessario un adeguamento delle modalità di valutazione da parte delle agenzie regolatorie ai fini della rimborsabilità di queste terapie, in quanto i modelli attuali non sono adatti alle terapie ad alto valore innovativo che sviluppano benefici a lungo termine a fronte di costi iniziali elevati.

Stato dell'arte

All'interno delle ATMP attualmente approvate in Europa, solo due prodotti di ingegneria tissutale sono disponibili, una, contenente cellule epiteliali corneali autologhe (ossia prodotte a partire di cellule del paziente stesso) indicate per la riparazione di lesioni oculari[56] e un'altra a base di condrociti umani autologhi, indicata per il trattamento difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio.

Invece, i farmaci di terapia genica hanno visto uno sviluppo notevole negli ultimi decenni grazie al sequenziamento del DNA ed i progressi delle biotecnologie che hanno consentito di costruire "pezzi" di materiale genetico per la correzione di difetti genetici o la modulazione di cellule immunologiche per la lotta contro il cancro. Questi prodotti devono essere introdotti nelle cellule bersaglio, e questo può avvenire al di fuori dell'organismo, prelevando cellule che saranno successivamente somministrate al paziente (ex vivo) oppure possono essere somministrati direttamente nell'organismo (in vivo)[57].

[55] *Quinn C, Young C, Thomas J, et al. Estimating the clinical pipeline of cell and gene therapies and their potential economic impact on the US healthcare system. Value Health 2019;22(6):621-626.*

[56] *Hussen BM; Taheri M; Yashooa RK, et al. Revolutionizing medicine: recent developments and future prospects in stem-cell therapy. Int J Surg. Published online Nov 5, 2024. doi: 10.1097/JS9.0000000000002109. Online ahead of print.*

[57] *Henderson ML, Zieba JK, Li X, et al. Gene therapy for genetic syndromes: understanding the current state to guide future care. BioTech. 2024; 13(1):1.*

Nel caso della terapia genica ex vivo, le cellule da correggere vengono prelevate, in genere dal sangue o dal midollo osseo e una volta ingegnerizzate, sono reinfuse attraverso il sangue. Questo metodo consente di modificare le cellule di un dato individuo e produrre cellule modificate geneticamente per l'individuo stesso. Tale procedura cosiddetta autologa, ossia che utilizza le cellule del paziente per sé stesso, riduce il rischio di rigetto.

Nella terapia genica in vivo invece, il prodotto viene somministrato nel sangue o direttamente nell'organo contenente le cellule da modificare. Questa metodica si applica per i numerosi casi in cui non è possibile prelevare e reimpiantare le cellule bersaglio, come ad esempio il cervello o il cuore e la maggior parte degli organi interni.

La terapia genica può avere come obiettivo la correzione di un difetto genetico oppure il potenziamento delle cellule immunitarie per la lotta contro i tumori. Quest'ultima strategia ha avuto una grande espansione nell'ultimo decennio con le terapie CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell therapies), basate sull'ingegnerizzazione genetica dei linfociti T del paziente stesso, potenziandoli per combattere un tumore.

Cellule CAR-T per il trattamento dei tumori

La terapia CAR-T è un tipo di immunoterapia personalizzata, prodotta a partire dei linfociti prelevati dal sangue del paziente, modificati geneticamente in laboratorio in modo tale da esprimere sulla loro superficie un recettore CAR capace di riconoscere specifici antigeni presenti sulle cellule tumorali. I linfociti riprogrammati sono reinfusi nel paziente stesso e quando vengono a contatto con le cellule maligne, si attivano per distruggere il tumore[58]. Le terapie CAR-T sono disponibili in Europa dal 2018 per il trattamento di diversi tumori del sangue mentre l'uso di linfociti modificati nei tumori solidi è ancora all'inizio del percorso[59].

[58] Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T cells and T-cell therapies for cancer: a translational science review. JAMA. Published online November 04, 2024. doi:10.1001/jama.2024.19462

[59] Ai K, Liu B, Chen X, et al. Optimizing CAR-T cell therapy for solid tumors: current challenges and potential strategies. J Hematol Oncol 2024;17, 105

Per quanto riguarda la correzione dei difetti genetici, le terapie geniche si basano su due approcci diversi: l'introduzione nell'organismo di un gene funzionante, oppure la correzione degli errori genetici usando un metodo di editing genetico.

Terapia genica nelle malattie genetiche

L'introduzione nell'organismo di soggetti affetti da alcune malattie genetiche di geni corretti costruiti in laboratorio è stato uno dei primi approcci di terapia genica. Questa terapia genica additiva consente di inserire nelle cellule del paziente una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che possa compensarne il malfunzionamento.

La difficoltà di questo approccio terapeutico è nel trovare il meccanismo per poter inserire il gene corretto nelle cellule del soggetto malato: vengono usati vettori capaci di effettuare il trasferimento all'interno della cellula bersaglio. I vettori più usati al momento in terapia genica sono virali, in quanto hanno la migliore efficienza ad oggi. Il loro utilizzo si basa sulla capacità dei virus di infettare le nostre cellule, ma per la terapia genica, sono resi innocui privandoli del loro genoma ed ingegnerizzati per trasportare il gene terapeutico all'interno della cellula. In questo modo il gene terapeutico viene espresso in modo permanente nelle cellule bersaglio mentre il ruolo del virus si esaurisce una volta terminato questo passaggio di trasporto[60].

I virus più utilizzati per costruire vettori sono adeno-associati o lentivirus.

- I vettori lentivirali sono derivati dal virus dell'HIV che possiede un elevata capacità di infettare le cellule umane, ma ingegnerizzati per renderli incapaci di replicarsi. Quando infettano le cellule, i vettori lentivirali si integrano in modo efficiente nel genoma dell'ospite, consentendo l'espressione duratura del gene terapeutico e la sua trasmissione alle eventuali cellule figlie nel caso di un organismo o un tessuto in crescita.
- I vettori adeno- associati derivano invece da piccoli virus non patogeni. Entrano nel nucleo delle cellule ospite senza integrarsi nel DNA.

[60] *Henderson ML, Zieba JK, Li X, et al. Gene therapy for genetic syndromes: understanding the current state to guide future care. BioTech. 2024; 13(1):1.*

Questi elementi genetici indipendenti, detti episomi, usano le risorse della cellula per fare produrre la proteina mancante o non funzionante all'origine del difetto genetico che si vuole correggere. Ne esistono molte varianti, sia naturali sia artificiali, ciascuna delle quali con un elevato tropismo verso un particolare organo o tessuto: è pertanto possibile indirizzarli dove si vuole far esprimere il suo contenuto terapeutico (ad esempio fegato, cuore, muscolo).

Nel futuro, si potrebbe vedere un'ottimizzazione dei vettori non virali. Ad esempio, le nanoparticelle lipidiche, già usate per vaccini a base di mRNA (come alcuni di quelli sviluppati per il SARS-Cov-2), sono ancora in fase di sperimentazione. Queste piccole vescicole possono facilitare il trasporto del materiale genetico verso il loro bersaglio grazie ad un processo chiamato endocitosi, ossia la fusione della loro membrana con quella della cellula che si intende modificare[61].

Editing genetico, la nuova frontiera della terapia genica

Un approccio più recente di terapia genica è stato reso possibile grazie alla scoperta del complesso CRISPR-Cas9, un sistema di difesa naturalmente presente nei batteri ed estremamente efficiente contro i virus. Quando il batterio incontra il DNA estraneo di un virus, integra un pezzo del DNA virale in prossimità di una regione CRISPR ("Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats", ovvero sequenze geniche che si ripetono a intervalli regolari) e ne mantiene memoria. Ad un nuovo incontro con il virus, è in grado di produrre molecole di RNA che si legano al DNA virale ed indicano all'enzima Cas9 dove tagliare per neutralizzare il virus. Il DNA non viene tagliato in modo casuale, ma in un punto preciso grazie alla presenza del RNA guida.

Ispirandosi a questo meccanismo naturale batterico, due ricercatrici, Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna, hanno messo a punto un sistema di editing genetico che combina i due elementi: un enzima Cas e un RNA guida programmato per identificare ed appaiarsi ad un DNA bersaglio ed indicare a Cas il punto in cui

[61] *Henderson ML, Zieba JK, Li X, et al. Gene therapy for genetic syndromes: understanding the current state to guide future care. BioTech. 2024; 13(1):1.*

tagliare. Questo strumento può essere utilizzato in terapia per trovare precisamente e correggere gli errori genetici all'interno del genoma. Nel 2020, il premio Nobel per la chimica è stato attribuito alla loro scoperta che grazie alla sua grande versatilità, ha aperto la porta a tutto un nuovo ambito di ricerca per la cura delle malattie genetiche. Infatti, anche se delle tecniche di editing genetico erano già disponibili sin dai primi anni 2000, CRISPR Cas 9 è una tecnica molto precisa ed allo stesso tempo economica ed accessibile ad ogni laboratorio, e la sua scoperta ha dato un nuovo impulso alla ricerca per la cura di molteplici malattie genetiche, in particolar modo quelle rare come la distrofia muscolare di Duchenne, la beta-talassemia e la fibrosi cistica[62].

La prima terapia a base di gene editing ad aver ricevuto parere positivo dalle autorità regolatorie EMA e FDA è exagamglogene autotemcel , una terapia per il trattamento di pazienti affetti da malattie genetiche del sangue, la beta talassemia e l'anemia falciforme. Sono entrambe causate da anomalie genetiche dell'emoglobina, la proteina presente all'interno dei globuli rossi che ha come ruolo il trasporto dell'ossigeno verso tutti i tessuti dell'organismo.

Le cellule staminali del paziente stesso sono modificate ex vivo in laboratorio, mediante la tecnologia CRISPR/Cas9 con l'obiettivo di ripristinare la produzione di un'emoglobina funzionante che possa correggere l'anemia e le diverse manifestazioni cliniche. Per capire il meccanismo d'azione di exagamglogene autotemcel, bisogna prima esplicitare alcuni meccanismi regolatori della produzione dell'emoglobina. Nei primi mesi che seguono la nascita, l'emoglobina fetale (emoglobina F) che assicura l'ossigenazione nel periodo fetale viene sostituita dalla forma adulta (emoglobina A), grazie ad un meccanismo di regolazione nel quale un gene chiamato BCL11A gioca un ruolo cardine, funzionando come un interruttore in grado di spegnere la produzione di emoglobina fetale dopo la nascita. Nei pazienti con talassemia o anemia falciforme, è il momento in cui compaiono i sintomi: mentre nei primi mesi di vita, l'emoglobina F assicurava

[62] *Gostimskaya, I. CRISPR–Cas9: a history of its discovery and ethical considerations of its use in genome editing. Biochemistry Moscow 2022;87, 777–788*

il trasporto dell'ossigeno all'organismo, la sua sostituzione con l'emoglobina adulta mutata non funzionante consente alle manifestazioni cliniche di comparire[63],[64],[65].

L'inibizione di questo meccanismo è il principio sul quale si basa exagamglogene autotemcel: mantenendo la produzione di emoglobina F, si garantisce un corretto trasporto di ossigeno nei pazienti che geneticamente non sono in grado di produrre un emoglobina A funzionante. Le cellule del paziente sono modificate in un punto specifico del DNA chiamato regione enhancer eritroide specifica del gene BCL11A, con l'obiettivo di ridurne l'espressione e ripristinare la produzione dell'emoglobina F. A differenza delle terapie descritte nel paragrafo precedente, che utilizzano vettori virali per inserire copie di gene funzionale nelle cellule staminali, l'ingresso del materiale di gene editing nella cellula bersaglio è favorito da un processo di elettroporazione, un processo fisico che comporta l'applicazione di un campo elettrico per aumentare temporaneamente la permeabilità della membrana cellulare (8).

L'efficacia e la sicurezza del prodotto nel trattamento di pazienti con talassemia dipendente dalla trasfusione ed anemia falciforme sono state dimostrate nel programma di sperimentazione clinica costituito da 3 studi: CLIMB-111 su pazienti con talassemia dipendente dalla trasfusione, CLIMB-121 su pazienti con anemia falciforme severa e lo studio di follow-up a lungo termine CLIMB-131 che ha incluso pazienti provenienti da CLIMB-111 e CLIMB-121, per un follow up complessivo di 15 anni [66],[67].

Nel paziente talassemico la presenza di emoglobina F sopperisce alla mancata sintesi di emoglobina A ed i dati iniziali degli studi clinici mostrano un azzeramen-

[63] *Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia. N Engl J Med. 2021;384(3):252-260*

[64] *Locatelli F, Lang P, Wall D, et al. Exagamglogene autotemcel for transfusion dependent β-thalassemia, N Engl J Med 2024;390:1663-1676*

[65] *Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, et al; CLIMB SCD-121 Study Group. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. N Engl J Med. 2024;390(18):1649-1662.*

[66] *Locatelli F, Lang P, Wall D, et al. Exagamglogene autotemcel for transfusion dependent β-thalassemia, N Engl J Med 2024;390:1663-1676*

[67] *Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, et al; CLIMB SCD-121 Study Group. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. N Engl J Med. 2024;390(18):1649-1662.*

to o una drastica riduzione dei bisogni trasfusionali in soggetti precedentemente dipendenti dalle trasfusioni. Nel paziente con anemia falciforme, la presenza di un'emoglobina anomala chiamata emoglobina S è responsabile delle manifestazioni cliniche, in particolare le crisi vaso-occlusive dovute alla polimerizzazione dell'emoglobina mutata che deforma i globuli rossi a forma di falce, creando blocchi dei piccoli vasi sanguigni con conseguente ischemia e danni tissutali all'origine delle crisi dolorose improvvise molto invalidanti per i pazienti. L'emoglobina F presente in quantità sufficienti impedisce la falcemizzazione delle cellule, con una riduzione o azzeramento delle crisi vaso-occlusive severe dimostrati negli studi clinici registrativi.

In generale, per le terapie geniche, è anche importante verificare l'assenza di effetti off target. La specificità dell'intervento garantisce la minimizzazione di questo rischio. La sorveglianza dei pazienti trattati nel lungo termine è fondamentale per confermare il profilo rischio beneficio di queste terapie di avanguardia[68],[69],[70], spesso risolutive con una singola somministrazione.

[68] *Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia. N Engl J Med. 2021;384(3):252-260.*

[69] *Locatelli F, Lang P, Wall D, et al. Exagamglogene autotemcel for transfusion dependent β-thalassemia, N Engl J Med 2024;390:1663-1676*

[70] *Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, et al; CLIMB SCD-121 Study Group. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. N Engl J Med. 2024;390(18):1649-1662.*

TECNOLOGIE INNOVATIVE DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER LA DRUG DISCOVERY

Il percorso della scoperta dei farmaci spazia tra le fasi i*n silico, in vitro* ed *in vivo*. La conclusione di questo percorso è l'identificazione di una molecola o un *ligand* (cioè il "*drug*", o *principio attivo*), che interagisce in modo ottimale con il *binding site* di una proteina, comunemente denominato *pocket*. L'effetto inibitorio di questa interazione è previsto per offrire benefici terapeutici. Nonostante un'ampia gamma di composti venga sottoposta a esame, solo una piccola percentuale di questi procede verso le fasi di valutazione preclinica o clinica.
In questo scenario, dove si progettano farmaci "de novo", diventa fondamentale adottare tecnologie automatizzate avanzate per rendere più efficiente la ricerca farmacologica e mitigare i costi elevati e i lunghi periodi di tempo necessari per portare nuovi farmaci sul mercato. Per affrontare questi costi e ridurre il rischio di insuccesso, i metodi basati sull'IA vengono utilizzati da decenni in tutte le fasi della scoperta dei farmaci, inclusi gli studi clinici.

Un'alternativa consiste nell'impiego di farmaci già esistenti con meccanismi d'azione noti, un percorso più efficiente. Conosciuto come "*drug repurposing*" o riuso di farmaci, questo approccio sfrutta gli effetti già conosciuti dei farmaci esistenti, eliminando la necessità di sviluppare nuove molecole da capo. La tecnologia IA sta potenziando anche questo percorso, generando un interesse crescente sia a livello governativo sia farmaceutico.

La tecnologia proposta è una piattaforma completa di *drug discovery* basata sull'Intelligenza Artificiale (IA) appositamente progettata per il *computer-aided drug design* (CADD), uno strumento cruciale per accelerare il processo di scoperta di nuovi farmaci, supportando sia strategie di progettazione che di riposizionamento di farmaci esistenti.

La piattaforma Exscalate (EXaSCale smArt pLatform Against paThogEns)[71] è composta da tre moduli interconnessi:.

- Il primo modulo è il *Tangible Chemical Space* (TCS), che costituisce una vasta libreria virtuale di oltre 500 miliardi di potenziali composti.

[71] *Bettanti A, Beccari A, Biccarino M (2023) Overcoming biopharma drug discovery challenges: a transformative approach through the Exscalate AI-holistic platform. In peer-review.*

Questa libreria viene continuamente arricchita con molecole o composti chimici teoricamente generabili o simulabili attraverso l'uso di metodi computazionali avanzati.

- Il secondo modulo è il *Comprehensive Target Therapeutic Database* (CTTD), il quale raccoglie tutti i bersagli terapeutici conosciuti insieme alle informazioni sulle interazioni proteina-ligand, ovvero la molecola candidata.
- Infine, il terzo modulo è *LiGen*, un simulatore in *silico* che consente di testare virtualmente il legame di ben 16,5 miliardi di molecole con una proteina bersaglio in poche ore rispetto ai mesi o anni richiesti dai metodi convenzionali basati su screening fisici o chimici.

Questa combinazione di moduli consente a Exscalate prestazioni di livello superiore in termini di velocità, qualità e scalabilità.
Inoltre, questa piattaforma offre una previsione accurata e affidabile delle proprietà dei potenziali farmaci, tra cui affinità, selettività, farmacocinetica e tossicità, contribuendo a ridurre il rischio di insuccessi nelle fasi successive dello sviluppo.
Il successo della piattaforma dipende dall'identificazione accurata dei *pocket*, ovvero i siti di legame delle proteine bersaglio. Per rappresentare ed esaminare in modo efficiente la vasta libreria molecolare, si utilizza il formato SMILES, che traduce intricate strutture molecolari in stringhe compatte per un'elaborazione semplificata. In questo modo, Exscalate non solo privilegia l'efficienza computazionale, ma sposta il paradigma del drug design dalla generazione di dati alla sua applicazione pratica nella scoperta di nuovi *chemical compounds*.

Per superare le sfide odierne nella *drug discovery,* di seguito descritte, Exscalate ha intrapreso un approccio metodologico innovativo e olistico, cioè una transizione da un approccio 'push' a un approccio 'pull' nella scoperta e sviluppo di farmaci basati sull'IA. In questo approccio innovativo si utilizzano e integrano interattivamente solo le informazioni essenziali.

Il processo comporta la creazione di un modello iniziale basato su previsioni precise, il quale viene costantemente migliorato fino a raggiungere una previsione accurata delle molecole conosciute, senza richiedere interventi per le molecole già familiari. Tuttavia, quando si incontra un'anomalia il modello entra in azione, eseguendo simulazioni e creando oggetti analoghi per migliorare le sue previsioni. Questo metodo incarna i principi dell'*Active Learning*, opportunamente applicati alle caratteristiche molecolari. Durante la valutazione delle molecole, se alcune si rivelano incoerenti con i criteri stabiliti, il sistema viene istruito a cessare di suggerire molecole simili. Al contrario, quando le molecole presentano proprietà desiderabili, il sistema viene sollecitato a suggerire molecole analoghe. Questo processo, noto come approccio generativo, avvia la creazione di nuove informazioni basate su vincoli specifici, definiti dall'utente. La disponibilità di più modelli di previsione, attualmente più di 2000, consente di imporre ulteriori vincoli al sistema. Ad esempio, con un modello di tossicità cardiaca in atto, si può stabilire che la molecola debba essere non genotossica, non epatotossica, tra gli altri criteri.

Exscalate, sviluppata interamente da Dompé, è divenuta uno strumento cruciale per accelerare il processo di scoperta di nuovi farmaci, supportando sia strategie di progettazione che di riposizionamento di farmaci esistenti.
Dompé attualmente sta conducendo diversi *trial* clinici avanzati in diverse aree terapeutiche ad alto potenziale, come le infezioni virali, l'oftalmologia, l'oncologia e le malattie immunitarie. Nel 2020, Dompé ha guidato un consorzio (Exscalate-4CoV) che ha utilizzato Exscalate per identificare rapidamente un modulatore allosterico negativo a basso peso molecolare, il raloxifene, contro il SARS-CoV-2, che è stato successivamente testato con successo in fase 3 di sperimentazione clinica. Inoltre, Exscalate è stato utilizzato da una squadra internazionale di ricercatori per scoprire il ruolo della proteina spike del SARS-CoV-2 nella coagulopatia associata al COVID-19, fornendo preziose informazioni per lo sviluppo di nuovi vaccini contro il virus e altri coronavirus correlati.

Nei progetti di *drug discovery*, è fondamentale adottare una strategia di *open innovation*, che comprende collaborazioni attive con partner nazionali ed internazionali, istituzioni accademiche, spin-off e aziende biotecnologiche in ascesa.

Motivazione per lo sviluppo

L'odissea della scoperta e dello sviluppo di farmaci biotecnologici è caratterizzata da significative implicazioni finanziarie, tempi prolungati, rischi intrinseci e complessità. Stime conservative indicano un costo di sviluppo per un singolo farmaco che richiede budget nell'ordine delle centinaia di milioni di dollari. Con la crescente pressione per rispondere in modo economicamente efficace alle esigenze del mercato, le imprese biotecnologiche affrontano notevoli sfide. Tipicamente, il periodo dalla concezione all'introduzione sul mercato dei farmaci biotecnologici si estende da 6 a 10 anni. Gli sviluppatori di farmaci affrontano una serie di rischi di sviluppo, tra cui la fattibilità tecnica, i costi imprevedibili e i tempi di approvazione. Le dinamiche di mercato complicano ulteriormente la sfida, con prezzi dei farmaci in costante fluttuazione e previsioni di domanda complesse che rappresentano notevoli ostacoli nella definizione delle specifiche di capacità di produzione.

Le tecniche di IA, tra cui Machine Learning (ML) e Deep Learning (DL), stanno rivoluzionando le scienze della vita, abilitando processi di drug discovery in silico sempre più mirati, con conseguente aumento esponenziale delle pubblicazioni di ricerca nel XXI secolo. Tuttavia, l'utilizzo dell'IA nella scoperta di farmaci non ha ancora completamente affrontato le numerose sfide poste dalle complessità intrinseche e dalle richieste necessarie per fare progressi nello sviluppo di farmaci. La sinergia tra la tecnologia dell'informazione (IT) e la scoperta di farmaci ha inizio negli anni '70 del secolo scorso con l'introduzione dei "minicomputer". Gli anni '80 hanno visto la diffusione dei personal computer che hanno semplificato l'accesso all'elaborazione dei dati nei laboratori di ricerca biofarmaceutica. In parallelo, progetti ambiziosi come il sequenziamento del genoma umano hanno segnato il decennio. Negli anni '90, con la crescente potenza computazionale, è nata la

[72] Il "virtual screening" è un processo computazionale utilizzato per identificare molecole candidate che potrebbero avere potenziale attività terapeutica, come nuovi farmaci, attraverso l'analisi di grandi database di composti chimici.

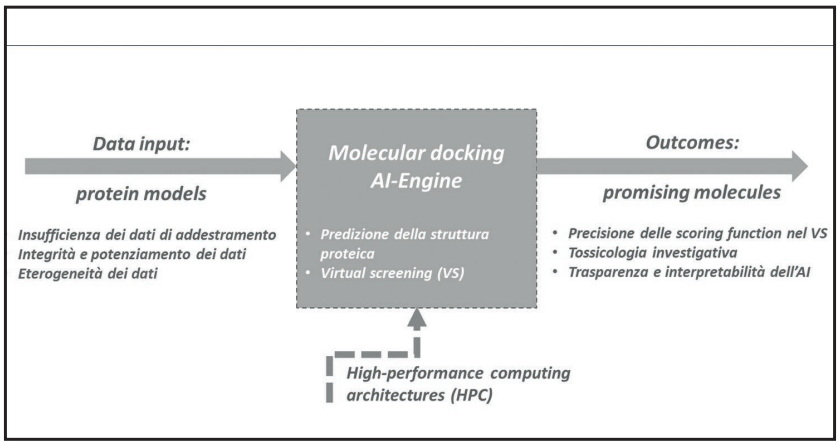


Figura 4: Le sfide odierne dell'AI nei processi di drug discovery.

bioinformatica e sono state create vaste banche dati pubbliche per le sequenze proteiche e del DNA.

Nel XXI secolo, l'effettiva convergenza tra biologia e informatica ha portato al passaggio del *virtual screening*[72](VS) dall'approccio tradizionale basato sulla ricerca di somiglianze all'adozione di tecniche di *data mining* e ML. Grazie all'ampia disponibilità di dati chimici e biologici pubblici, il DL, una sottocategoria dell'ML, ha prodotto notevoli risultati scientifici e ridefinito i processi di scoperta di farmaci.

Oggi, l'integrazione tra IA e ricerca farmaceutica si concentra sull'analisi di enormi quantità di dati, sull'uso di modelli computazionali avanzati e simulazioni sofisticate, nonché sull'applicazione avanzata del linguaggio naturale (NLP) alle sequenze proteiche. Questo approccio consente di ottenere non solo informazioni dettagliate sulla struttura delle proteine, ma anche di migliorare significativamente le previsioni sulle importanti proprietà biofisiche delle stesse.

Le sfide odierne dell'AI nei processi di drug discovery

Nel campo della drug discovery, l'IA presenta una serie di sfide che possono essere suddivise in tre categorie principali, come mostrato nella Figura 1, offrendo così

un approccio strutturato per affrontare tali ostacoli. Inoltre, il modello di processo, che include input, motore e risultati, come rappresentato nella Figura 1, è supportato dalla potenza di calcolo ad alte prestazioni (HPC).

I dati in input

Insufficienza dei dati di addestramento

Addestrare i modelli di ML per ottenere livelli desiderati di precisione dipende in larga misura dalla disponibilità di grandi quantità di dati. Quando ci si trova a operare con dati limitati o parametri specifici, i modelli possono produrre risultati inferiori alle aspettative. Una possibile soluzione a questa sfida è l'impiego di modelli preaddestrati non supervisionati e di specifiche reti neurali artificiali (architetture *deep belief*), che hanno dimostrato di migliorare notevolmente l'ottimizzazione dei parametri e la precisione dei risultati.

Integrità e potenziamento dei dati

Assicurare la qualità e il corretto formato dei dati rappresenta un aspetto fondamentale per garantire il successo nell'addestramento dei modelli di DL, i quali sono particolarmente sensibili alla qualità dei dati con cui vengono alimentati. Le sfide costituite dalla presenza di dataset sbilanciati nel contesto della *drug discovery* richiedono un approccio sistematico verso strategie innovative per migliorare la disponibilità dei dati stessi. La crescente diversità dei dati biologici ("*omics*") disponibili rende ancora più complessa l'integrazione di tali informazioni. Inoltre, l'utilizzo di database pubblici come ZINC, BindingDB, PUBCHEM, Drugbank e REAL richiede l'implementazione di processi strutturati per consentire un'efficace aggregazione dei dati. Diversi strumenti di *data warehousing*, che operano seguendo paradigmi di estrazione, trasformazione e caricamento (ETL), tra cui l'Integrated Genomic Database, l'Adaptable Clinical Trial Database e il DataFoundry, svolgono un ruolo di rilievo nell'affrontare questa sfida.

Eterogeneità dei dati

Nel contesto della ricerca farmaceutica, l'integrazione di una vasta gamma di dati, dai dati molecolari a quelli individuali riferiti a informazioni cliniche dei singoli pazienti, presenta notevoli sfide in vari contesti e livelli. Lo sviluppo e l'adozione di strumenti avanzati di IA, insieme all'utilizzo di moderni connettori dati, sono cruciali per gestire in modo efficiente fonti di dati eterogenee.

Il molecular docking AI-Engine

Predizione della struttura proteica

Tradizionalmente, significativi progressi nello svelare le strutture proteiche sono stati compiuti attraverso tecniche come la cristallografia a raggi X e la microscopia crioelettronica. Tuttavia, l'evoluzione di questi metodi non ha completamente affrontato le sfide legate alla predizione delle strutture proteiche basate unicamente sulle sequenze di amminoacidi. Questo divario è stato colmato dal lavoro rivoluzionario di AlphaFold di DeepMind, che ha utilizzato l'IA per fornire previsioni straordinariamente accurate delle strutture proteiche. Il vasto database di AlphaFold comprende previsioni per una vasta gamma di strutture provenienti da numerosi organismi modello, con significative implicazioni per la comprensione del proteoma umano.

In questo contesto, l'incorporazione di metodologie, tra cui il Support Vector Machine (SVM), il Random Forest (RF), il XGBoost e varie architetture di reti neurali come reti neurali artificiali (ANN), reti neurali ricorrenti (RNN), reti neurali convoluzionali (CNN) e autoencoder (AE), è diventata essenziale nella *drug discovery*.

L'efficacia degli approcci basati sull'IA nella ricerca di farmaci è intrinsecamente legata alla disponibilità di strutture proteiche affidabili, rappresentate in forma 1D, 2D o 3D. Le strutture risolte sperimentalmente in complessi *proteina-ligand* confermano non solo l'affidabilità strutturale ma delineano anche il *binding* site di una proteina. L'integrazione delle simulazioni di dinamica molecolare con metodologie di *docking* affina ulteriormente l'accuratezza dei risultati.

Oltre alle metodologie di *docking, l'homology modeling* emerge come una tec-

[73] La "scoring function" è una funzione che genera un punteggio che riflette quanto bene la molecola si adatta al sito di legame della proteina e la probabilità che essa formi un complesso stabile e attivo con il bersaglio

nica notevolmente accurata e stimata per inferire strutture proteiche affidabili. Questo metodo si basa sull'identificazione di sequenze proteiche omologhe con configurazioni 3D già determinate. Il processo inizia con l'esplorazione del Protein Data Bank (PDB), dove avviene la ricerca di tali sequenze omologhe. Successivamente, la tecnica seleziona una o più sequenze che assomigliano strettamente alla sequenza di destinazione, utilizzandole come modelli. L'applicazione delle metodologie ML nella previsione della struttura proteica si è concentrata principalmente sulle tecniche basate sulle reti neurali convoluzionali (CNN). L'efficacia di tali strategie dipende significativamente dalla disponibilità di dati accessibili sulle sequenze proteiche omologhe. In riferimento a questo, la democratizzazione dell'IA nella progettazione di farmaci assistita da computer (CADD) è essenziale per sfruttarne appieno il potenziale. Garantire l'accessibilità alle metodologie IA e promuovere l'integrazione delle conoscenze tra diverse discipline scientifiche possono catalizzare approcci innovativi tra le prossime generazioni di scienziati.

Virtual Screening (VS)

Il VS si configura come una pietra angolare nella ricerca di farmaci, servendo come metodo fondamentale per identificare molecole promettenti tra estese librerie chimiche che possiedono potenziale terapeutico. Questo approccio, sebbene essenziale, affronta la significativa sfida posta dalla flessibilità intrinseca delle strutture molecolari.

Le previsioni accurate del comportamento delle molecole durante l'interazione richiedono non solo precise *scoring function*[73], ma anche l'impiego di algoritmi sofisticati. Questi progressi in ambito ML e DL hanno in particolare elevato l'accuratezza della valutazione dei complessi *proteina-ligand*, un passo cruciale nella determinazione del legame e della forza tra ligand e recettore.

Tuttavia, il perfezionamento dell'accuratezza di queste funzioni di valutazione rimane una sfida pressante, influenzando quindi l'affidabilità dei processi di *docking* molecolare. L'efficacia dei metodi in *silico* per valutare estese librerie virtuali di composti è intrinsecamente legata alla disponibilità di strutture pro-

[74] Il "docking" è un processo computazionale utilizzato per prevedere il modo in cui un potenziale farmaco si adatta e interagisce con una proteina bersaglio.

teiche affidabili. In situazioni in cui i dati sperimentali sono limitati, l'integrazione di simulazioni di dinamica molecolare con tecniche di *docking*[73] può notevolmente amplificare la precisione dei risultati. Una fusione delle capacità di calcolo avanzate, principalmente dalle piattaforme HPC, e le scoperte nelle tecnologie GPU – *Graphic Process Unit*, ha concesso alle simulazioni di dinamica molecolare l'accesso a scale temporali senza precedenti. Questa convergenza tecnologica ha facilitato l'incorporazione di strategie di apprendimento automatico avanzate, aprendo così una nuova era di applicazioni DL in questo campo.

Gli outcome

Precisione delle *scoring function nel Virtual Screening*

Al centro dell'efficacia del VS nella ricerca farmaceutica si trova la precisione delle scoring function, che determina l'affidabilità dei processi di *docking* molecolare. La sfida di correlare con precisione le strutture proteina-ligand con le affinità di legame prevede di raggiungere una soglia di errore inferiore a 1 kcal/mol. L'avvento delle moderne banche dati auto-supervisionate ha semplificato efficacemente il compito complesso di estrarre informazioni evolutive dai modelli previsionali, con il DL che migliora ulteriormente la affidabilità nella previsione delle strutture 3D. L'attuale panorama della ricerca è animato dall'idea di un sistema unificato *end-to-end* per la previsione della struttura proteica. Questo sistema prevede una singola rete neurale profonda che abbracci l'intero framework predittivo. La crescente disponibilità di risorse computazionali, banche dati pubbliche e dati sperimentali si prevede che spingerà i biologi computazionali a colmare il divario tra sequenza e struttura, mirando a risolvere la lunga sfida della previsione della struttura proteica.

Tossicologia investigativa

Oltre il campo della tossicologia regolamentare, la tossicologia investigativa mira a integrare strumenti innovativi per passare dalle fasi in *silico* e in vitro a *insights* in vivo. L'obiettivo è prevedere con precisione le risposte umane. Un obiettivo

sfidante della tossicologia investigativa è il perfezionamento dei processi decisionali preclinici, in linea con l'impegno a ridurre i test sugli animali. Gli sviluppi in questo campo sono pronti a introdurre metodi di test in *vitro* incentrati sull'essere umano, riducendo al minimo la dipendenza dai modelli animali.

Trasparenza e interpretabilità dell'IA

La progressione delle metodologie DL ha sottolineato la necessità di trasparenza e interpretabilità dei modelli, in particolare nella ricerca farmaceutica. Tecniche come le spiegazioni additive di Shapley (SHAP) sono fondamentali per chiarire le previsioni dei modelli, promuovendo la comprensione dei processi decisionali. Nel complesso panorama della ricerca farmaceutica, decifrare la logica dietro le decisioni del modello è essenziale per identificare nuovi *target* farmacologici e dare fiducia nei risultati. Una serie di meccanismi, tra cui Support Vector Machine (SVM), Regressione Lineare Multipla (MLR), Random Forest (RF) e altre tecniche di DL, sono disponibili per migliorare l'interpretabilità. Inoltre, gli strumenti di visualizzazione come Microsoft Power BI e IBM Cognos sono necessari per identificare ostacoli e affrontare potenziali problemi prima che possano influire negativamente sui processi vitali.

Stato dell'arte

Per fare fronte alle sfide dell'IA nella *drug discovery,* la tendenza globale è sviluppare algoritmi avanzati di ML e DL, per migliorare la precisione e la capacità di gestire un ampio numero di molecole nelle fasi di screening virtuale.
Lo *screening* virtuale si divide in due strategie principali: lo *screening* basato sul *ligand*, che utilizza informazioni chimiche per prevedere l'interazione tra la proteina bersaglio e il *ligand*, e lo *screening* basato sulla struttura, che si basa sulla struttura tridimensionale nota della proteina bersaglio per valutare le molecole candidate. Questi progressi hanno avuto un notevole impatto sul processo di scoperta di farmaci, portando le aziende farmaceutiche a utilizzare il ML per affrontare sfide complesse come l'individuazione di nuovi target farmacologici, la

comprensione dei meccanismi delle malattie e il perfezionamento di composti a basso peso molecolare.
L'integrazione dello *screening* virtuale ha notevolmente migliorato i tassi di successo nelle fasi successive della *drug discovery*. La complessità di quest'attività deriva dalla flessibilità intrinseca sia del ligand che del *pocket*, poiché le loro strutture possono cambiare durante l'interazione. Valutare la forza dell'interazione richiede non solo una *scoring function*, ma anche un algoritmo di *docking* in grado di prevedere lo spostamento degli atomi. Tuttavia, questo costituisce una sfida computazionalmente impegnativa poiché pone in evidenza la necessità di un compromesso tra l'espansione delle dimensioni del database chimico per migliorare le probabilità di successo e l'incremento delle complessità nello *screening* virtuale.

Exscalate si distingue nel campo della *drug discovery* per il suo approccio innovativo, utilizzando la supercomputazione per effettuare uno screening rapido di molecole all'interno di ampi database. Al contrario, altre piattaforme di IA come BenevolentAI, Atomwise, Deep Genomics, InSilico Medicine e Exscientia si concentrano su aspetti più specifici quali la personalizzazione dei trattamenti, la ricerca di nuovi *target* terapeutici, il design molecolare o lo sviluppo di terapie basate sull'RNA.
Nel frattempo, piattaforme come Berg adottano un metodo diverso, impiegando dati biologici per sviluppare trattamenti su misura, una strategia che si inserisce nel contesto più ampio della medicina di precisione. Analogamente, TwoXAR mira all'identificazione veloce di trattamenti tramite l'IA, con un approccio che, pur avendo affinità con quello di Exscalate, si distingue per una portata più estesa che va oltre lo *screening* molecolare.

Risorse economiche necessarie

L'integrazione dell'IA nella *drug discovery* ha rivoluzionato le metodologie tradizionali, introducendo efficienza e innovazione. Grazie all'impiego di reti neurali

artificiali e algoritmi avanzati di ML e DL, le tecnologie IA hanno notevolmente arricchito la comprensione dei sistemi biologici e reso possibile lo sviluppo di simulazioni in *silico*, inaugurando un'epoca di grande trasformazione. Tuttavia, la *drug discovery* guidata dall'IA deve ancora superare sfide legate alle sue complessità intrinseche, tra cui problemi di integrità dei dati, *docking*[74] molecolare, virtual *screening*[72] e accuratezza della *scoring function*[73], come rappresentato in 1.
In questo quadro, la piattaforma Exscalate di Dompé si distingue come un approccio olistico basato sull'IA nel campo del *computer-aided drug design* (CADD). Exscalate adotta un modello trasformativo che privilegia un processo 'pull' rispetto a uno 'push' nella ricerca farmaceutica, simboleggiando l'unione tra le discipline tecnologiche e biologiche. L'ottimizzazione del processo 'pull' di Exscalate, che si propone di potenziare l'integrazione di simulazioni fisiche avanzate, la modellazione generativa innovativa e l'utilizzo di estesi database molecolari, necessita di un investimento significativo nel medio periodo, stimato oltre i 100 milioni di euro.

DIGITAL & CONNECTED CARE: DALLE TECNOLOGIE SANITARIE DIGITALI ALLA DIGITAL THERAPEUTICS

Negli ultimi anni c'è stato un aumento significativo nella creazione, diffusione e utilizzo di tecnologie digitali nella filiera della salute, un fenomeno che va sotto il nome di *Digital Health*.
In questo senso la *Digital Health* (o Sanità Digitale) rappresenta il connubio tra il mondo dell'ICT (informatica e telecomunicazioni) e quello dei servizi per la salute ampiamenti intesi, che comprendono la ricerca, lo sviluppo e la sperimentazione clinica di nuovi farmaci, e terapie per migliorare e personalizzare le cure al paziente e potenziare l'efficienza dei sistemi sanitari.
Nell'ambito di questo fenomeno possiamo distinguere:

• **Le tecnologie sanitarie digitali** (*Digital Health Technologies*) definite dalla FDA statunitense come «piattaforme informatiche, connettività, software e sensori [utilizzati] per l'assistenza sanitaria e per usi correlati»[75]: tecnologie che non sono complessivamente qualificate come dispositivi medici e pertanto non richiedono generalmente la presenza di evidenze cliniche a supporto, né alcuna supervisione regolatoria. Esempio tipico sono i software.
• **La Digital medicine** (medicina digitale), a indicare quel sottoinsieme di strumenti appartenenti alla *Digital Health* (come i microinfusori collegati tramite sensori cutanei per l'erogazione di insulina, o gli smartwatch in grado di identificare in tempo reale episodi di fibrillazione atriale) per i quali è richiesta la dimostrazione di efficacia attraverso prove cliniche e l'approvazione da parte di un ente regolatorio prima della loro commercializzazione[76]. In tale sottoinsieme rientrano una serie di *Digital Medical Devices* (DMD):

  • *Connected Medical Devices* (CMD) in grado di generare, raccogliere, analizzare e scambiare dati con altri dispositivi o piattaforme cui risulta no connessi tramite di tecnologia wireless. I dispositivi mobili, applicati ai servizi per la salute (mHealth), possono essere indossati e collegati a sensori IOT, consentendo di misurare la salute in tempo reale. Vengono effettuate misurazioni biofisiche e generate continuamente informazio

[75] *"Fonte: Digital Therapeutics Alliance, "GUIDANCE TO INDUSTRY: Classification of Digital Health Technologies" (https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2023/06/Guidance-to-Industry-Classification-of-Digital-Health-Technologies-2023Jun05.pdf)*

[76] *Fonte: Digital Health, Digital Medicine, Digital Therapeutics (DTx): What's the difference? Goldsack, Coder, Fitzgerald et al. 2019 (https://dimesociety.org/digital-health-digital-medicine-digital-therapeutics-dtx-whats-the-difference)*

ni che in tempo reale possono fluire dal soggetto/paziente agli operatori della sanità per decisioni cliniche e interventi conseguenti. Informazioni e algoritmi costituiscono un meccanismo digitale per supportare e facilitare decisioni condivise in situazioni complesse con grandi varietà di parametri;

- *Digital Drug Supports* (DDS): applicazioni per smartphone o compu ter, associati a software per lo scambio e la raccolta di dati e informazio ni e/o a un DM fisico con funzione di monitoraggio, misurazione e/o somministrazione di un medicinale (il più delle volte trattasi di therapy reminder o therapy overview);

- *Digital Rehabilitation*: applicazioni e sistemi digitali che erogano – o supportano l'erogazione di – programmi di riabilitazione, sia motoria che cognitiva, per favorire la riacquisizione, il recupero o il mantenimento, da parte dell'utilizzatore, di determinate facoltà o abilità;

- *Digital Therapeutics* (DTx): tecnologie a scopo terapeutico testate nell'ambito di studi clinici controllati, il cui principio attivo è rappresentato da un algoritmo (sempre più spesso di Intelligenza Artificiale). Le DTx, indicate in una vasta gamma di aree terapeutiche, soprattutto nell'area dei disturbi mentali, utilizzano per lo scopo diverse tecnologie digitali, come app, piattaforme web, videogiochi e visori realtà aumentata e/o virtuale.

Fuori da questa classificazione rimangono le app informative per il benessere generale e app per la salute senza scopo medico.

Si tratta indubbiamente di una trasformazione culturale, favorita dalle potenzialità dirompenti della tecnologia (*disruptive technology*), che riporta al centro dell'assi-

stenza la figura del paziente e stabilisce di fatto un nuovo rapporto con il medico (si veda 1), nel quale i processi decisionali sono condivisi[77].

In questa sede vale la pena analizzare in particolare i *Digital Therapeutics* (di seguito DTx).

Definizione di Terapia Digitale (DTx)

Secondo la recente classificazione dell'Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione denominata ISO 11147:2023, le terapie digitali (*Digital Therapeutics,* DTx) sono «software sanitari che hanno l'obiettivo di trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione clinica o una lesione generando ed erogando un intervento medico che ha un impatto terapeutico positivo e dimostrabile sulla salute di un paziente»[78].

Questa definizione è sostanzialmente sovrapponibile a quella già proposta da Digital Therapeutics Alliance (DTA) nel richiamato documento "*Guidance to Industry-Classification of Digital Health Technologies*", secondo la quale le Terapie Digitali (DTx) sono «interventi terapeutici guidati da programmi software, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confermatoria, per prevenire, gestire alleviare o trattare un ampio spettro di disturbi e malattie».

È importante non confondere le DTx con altri dispositivi e processi digitali che interessano salute e assistenza. All'interno della grande e complessa categoria delle tecnologie digitali per la salute (*Digital Health Technologies*), infatti, vi sono migliaia di applicazioni e strumenti con le più diverse finalità, dalla diagnosi al monitoraggio delle condizioni cliniche, al supporto alle decisioni del medico, all'intervento nei confronti della malattia.

Possiamo distinguere quindi le applicazioni di *Digital Health* da quelle di *Digital Medicine* e infine arrivare alla *Digital Therapeutics* (si veda 2).

[77] *Fonte: Digital health is a cultural transformation of traditional healthcare, Meskó, Drobni, Bényei et al. 2017 (https://mhealth.amegroups.org/article/view/16494/16602)*

[78] *Fonte: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:tr:11147:ed-1:v1:en*

Motivazioni per lo sviluppo

Le DTx, anche ove combinate con un farmaco, realizzano un approccio "*beyond the pill*", promettendo di erogare in maniera indipendente, sulla base del proprio algoritmo costitutivo, interventi terapeutici dalla comprovata efficacia clinica.

Le DTx possono essere:
a) *standalone*, che operano indipendentemente da qualsiasi altro prodotto medico come un farmaco;
b) associate (specifiche per malattia), che vengono utilizzate in concerto con farmaci, dispositivi per ottimizzare la cura del paziente e gli esiti sanitari;
c) combinate con un'altra terapia specifica e pertanto sviluppate in combinazione.

Presentano comunemente le seguenti caratteristiche:
- mirano alla correzione di comportamenti disfunzionali attraverso terapie cognitive;
- agiscono in maniera indipendente o in combinazione con un medicinale;
- possono integrarsi e/o comunicare direttamente con piattaforme e registri clinici digitali;
- possono essere accoppiati a dispositivi, sensori o altri strumenti indossabili dal paziente con funzioni di monitoraggio;
- generano dati real world che vengono analizzati e utilizzati per aggiornare e migliorare costantemente la terapia;
- sono di prescrizione medica nella grande maggioranza dei casi.

Le terapie digitali sono una straordinaria opportunità da cogliere per medici, pazienti e SSN. I vantaggi offerti dalle DTx sono, infatti, numerosi.
Oltre ad avere effetti migliorativi delle condizioni cliniche dei pazienti, le terapie digitali hanno un impatto positivo sul monitoraggio dei progressi del paziente da parte del medico, utile sia all'adattamento dei percorsi di cura sia ai fini di ricerca.

Inoltre, permettono una raccolta dei dati dei pazienti con un tempo di latenza molto basso, quasi in tempo reale. Rappresentano, infine, un possibile driver di riduzione dei costi indiretti attraverso un approccio, in prospettiva, olistico alla spesa sanitaria, e un'opportunità sia in termini di efficienza del sistema sia per quanto riguarda le competenze digitali dei pazienti e dei professionisti sanitari.
Perché una forma di innovazione si possa diffondere è però necessario definire un set normativo e regolatorio che assicuri la migliore applicabilità in Italia dal punto di vista di processi di ricerca, registrazione, finanziamento, valutazione HTA, acquisto e gestione da parte degli attori del SSN, al fine di un accesso equo e veloce in tutto il Paese.

Stato dell'arte

Un'analisi dello stato dell'arte delle DTx deve necessariamente partire da una valutazione del contesto normativo e delle condizioni del mercato, attuale e futuro, descritte brevemente di seguito. Si propone poi un modello di sviluppo che preveda una collaborazione stretta tra sviluppatori, enti normatori, clinica e pazienti, al fine di valutare, monitorare e ottimizzare l'efficacia delle DTx sviluppate.

Alcuni dati[79]

Il mercato globale delle terapie digitali è stimato a fine 2024 intorno ai 4,6 miliardi di dollari, per poi fino a superare i 10 miliardi di dollari a fine 2029, con un tasso di crescita annuale composto (CAGR) del 16,6% dal 2024 al 2029.
In Europa, la Germania (seconda al mondo solo dietro gli USA) è il Paese leader nel settore delle terapie digitali (in tedesco DiGA), con 55 DTx rimborsate rispetto alle 49 dello stesso periodo (Q3) del 2023 (+12%), di cui 20 in lista provvisoria e 35 in lista permanente. Segue sul secondo gradino del podio il Regno Unito con 35 DTx il cui utilizzo è approvato dal NICE (National Institute for Health and Care Excellence), con una crescita del 150% rispetto ai 14 dispositivi approvati nel Q3 2023. Terza la Francia che, con 4 DTx presenti all'interno della nuova procedura

[79] i veda il "Second DTx Monitoring Report" presentato il 24 settembre 2024 e realizzato dal "Digital Health Policy Lab", un progetto di ricerca in collaborazione tra Indicon Società Benefit e Università di Milano.

denominata PECAN, si inserisce tra i Paesi europei maggiormente attivi sul tema nel 2024. Anche in Spagna nel corso di quest'anno è stato sviluppato un quadro metodologico per la valutazione delle tecnologie sanitarie digitali che si trovano nella fase di post-autorizzazione.
Un'analisi dei prezzi condotta su 33 DiGA rimborsate permanentemente in Germania mostra che il prezzo medio di una DiGA sia pari a 222 €, e un'oscillazione che va da 220 € nel 2021 a 235 € nel 2024. Tra quelle considerate, 30 DiGA hanno avuto una riduzione del prezzo pari al 47% in seguito a negoziazione. Una DiGA è stata rimborsata in lista permanente allo stesso prezzo con cui risultava rimborsata in lista provvisoria, mentre solo 2 DiGA sono state rimborsate con un prezzo più alto rispetto al prezzo in lista provvisoria (in media +33%), entrambe per il trattamento dell'acufene.
In Italia, secondo un'analisi condotta partendo dalle informazioni del registro dei dispositivi medici del Ministero della Salute, si sono osservati 344 dispositivi medici digitali, di cui solo 17 possono essere considerati conformi alla definizione di "terapia digitale" (DTx).
Cresce significativamente però il numero di aziende italiane che stanno sviluppando terapie digitali: 24 nel 2024 rispetto alle 13 del 2023. Di queste, 16 sono start up innovative, 3 PMI innovative, 1 start up non innovativa e 4 aziende consolidate. Il numero totale di potenziali DTx in Italia è ora di 42, rispetto alle 18 riportate nel 2023. Attualmente 8 DTx sono sottoposte a studio clinico in Italia, uno in più rispetto al 2023.

Terapie digitali: il modello di implementazione della Germania

I punti chiave nell'attuale scenario tedesco sono i seguenti:

- I DiGA sono definiti come device medicali, certificati CE e classificati a basso rischio (classi I e IIa), la cui funzione principale sia basata su tecnologie digitali e che abbiano uno scopo medicale, ovvero siano a supporto di identificazione, monitoraggio, trattamento o sollievo di una patologia o disabilità, e che siano utilizzati dal paziente (in autonomia o insieme all'operatore sanitario);

- Il DiGA può essere prescritto e rimborsato solo dopo aver completato con successo la valutazione da parte del BfArM ed essere stato incluso nel registro dei DiGA;
- Il DiGA dovrà aver dimostrato uno o più effetti positivi sulla salute.
  Tali effetti possono consistere in un beneficio di natura medica, oppure in un miglioramento rilevante per il paziente in termini di struttura e processi della cura. Quest'ultima categoria include, ad esempio, l'aderenza terapeutica, l'autonomia del paziente, la "health literacy" del paziente, la facilitazione dell'accesso alle cure, ulteriori esiti relativi al miglioramento della vita quotidiana del paziente;
- Gli studi per la produzione delle evidenze di beneficio devono essere condotti in Germania. In casi specifici possono essere accettati studi condotti interamente o in parte in altri Paesi, a condizione che la situazione sanitaria e la popolazione studiata siano corrispondenti allo scenario della Germania;
- Il fornitore può richiedere una registrazione definitiva o provvisoria.
  In caso di registrazione provvisoria, viene previsto un periodo di prova sino a 12 mesi; da notare che il fornitore può accedere una sola volta alla registrazio ne provvisoria. Se viene richiesta la registrazione definitiva e l'applicazione viene rifiutata, il fornitore non potrà più accedere ad una registrazione provvisoria, bensì dovrà attendere un anno prima di presentare una ulteriore applicazione (evidentemente producendo ulteriori dati ed evidenze rispetto alla prima applicazione). Ne consegue che il fornitore deve soppesare attentamente le due opzioni di applicazione, sulla base delle evidenze già disponibili e di quelle in corso di dimostrazione. Il BfArM offre consulenza informale in merito;
- I fornitori di DiGA avranno la possibilità di dimostrare l'efficacia delle loro soluzioni sul mercato entro un anno e di negoziare i prezzi con l'organizzazione ombrello delle assicurazioni sanitarie pubbliche tedesche (GKV-SV, Gesetzlichen Krankenversicherung Spitzenverband).

Terapie digitali: elementi per una via di implementazione italiana

In Italia ci sono diverse esperienze di ricerca e sviluppo in corso, ma non vi sono attualmente DTx finanziate dal sistema sanitario nazionale.
In linea teorica, tuttavia, una volta certificate col marchio CE, tutte le terapie digitali potrebbero essere utilizzate in Italia e in ogni altro paese UE, ma sono necessarie tre condizioni contemporanee per consentire al paziente di usarle:

- l'autorizzazione dell'ente sanitario nazionale;
- la prescrizione da parte del medico;
- il finanziamento da parte dello Stato, per garantire una omogenea accessibilità al trattamento in gratuità per il paziente.

Quello che manca, probabilmente, è la consapevolezza del valore terapeutico e del ruolo sanitario di queste tecnologie, anche se qualche primo timido segnale è arrivato, come ad esempio l'inclusione di "*software come dispositivi medici*" nelle "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni e servizi di teleriabilitazione da parte delle professioni sanitarie" recepite con l'accordo Stato-Regioni del novembre 2021.
In tutti i Paesi, infatti, l'autorizzazione è legata non solo agli aspetti di efficienza tecnica e tecnologica, ma anche ai risultati in termini di efficacia clinica e di evidenze terapeutiche. È opportuno sottolineare che il medico è sempre il punto di riferimento del paziente per l'atto prescrittivo e il percorso di cura.
La tecnologia, anche nel caso delle terapie digitali, è sempre al servizio dell'atto medico.

Una proposta volta a sistematizzare le DTx, nonché a disegnare nuove procedure di valutazione e modelli organizzativi di presa in carico di pazienti cronici, dovrà necessariamente poggiare su una norma quadro ad hoc (che deleghi poi ad una regolamentazione secondaria di dettaglio procedurale e di valutazione dei dossier) declinata in una governance snella, predeterminata e conoscibile i cui cardini dovrebbero essere:

a) Sperimentazione clinica

Sarà necessario individuare in modo chiaro i requisiti tecnico-scientifici delle sperimentazioni cliniche necessarie alla valutazione, approvazione e finanziamento delle DTx, evitando duplicazioni rispetto agli studi condotti a livello internazionale, promuovendo i DCT e garantendo tempi certi di valutazione da parte dei comitati etici.

b) Processo di registrazione, valutazione ed approvazione

Il processo di valutazione e approvazione dovrà essere snello, predeterminato e in grado di contemplare momenti di confronto tra il produttore e l'istituzione delegata alla valutazione. Inoltre, come anticipato, le DTx dovranno anche essere registrate come *medical device* (processo, questo, oggi in capo al Ministero della Salute). In un'ottica di semplificazione, sarebbe importante concentrare gli adempimenti registrativi e il percorso di valutazione e approvazione delle DTx all'interno della medesima procedura, onde evitare duplicazioni che potrebbero comportare oneri burocratici per l'amministrazione e per le imprese, oltre che un probabile allungamento dei tempi del procedimento.

Sulla scorta dell'esperienza tedesca, potrà inoltre essere valutata la possibilità di introdurre modalità di approvazione tali da consentire l'immediato finanziamento delle stesse e una loro successiva rivalutazione a seguito dell'acquisizione di ulteriori evidenze *real world*[80]. In questo senso sarà opportuno indicare in modo chiaro e predeterminato i requisiti richiesti per la rivalutazione, garantendo un tempo sufficiente all'impresa per la raccolta dei dati.

c) Finanziamento e accessibilità gratuita

Una volta approvate, le DTx di prescrizione medica dovranno essere rese accessibili gratuitamente ai pazienti. In tal senso, è fondamentale garantire un finanziamento, anche di natura sperimentale, attraverso l'istituzione di un fondo ad hoc, che non incida sugli attuali tetti di spesa e non sottragga risorse alle allocazioni già previste per le altre prestazioni sanitarie (ad es. la farmaceutica e i dispositivi medici). In questo senso, andranno indagate possibili soluzioni (ad es. attraverso una definizione del prezzo legata a indicatori benchmark definiti), che copra-

[80] *Poiché i DTx hanno il potenziale per trasformare la gestione delle malattie croniche e da dipendenza, oltre alla sperimentazione clinica necessaria a fini registrativi, sono fondamentali i dati che provengono dalla RWE. La RWE deve coinvolgere l'analisi formale di RWD e altre fonti di dati per rispondere a una domanda clinica specifica relativa al DTx condotta sotto forma di studio osservazionale prospettico o retrospettivo.*

no i costi sostenuti per rendere gratuita la tecnologia al paziente[81]. Sarà inoltre fondamentale garantire una sostenibilità di lungo termine del meccanismo di finanziamento[82].

d) Formazione delle competenze digitali

Sarà necessario garantire un aggiornamento professionale per il personale sanitario e assicurare la dovuta informazione ai pazienti/caregiver su tutte le possibilità offerte dalla sanità digitale. Sarà necessario promuovere la formazione di pazienti esperti[83] in tecnologie digitali per la salute che possano assicurare il corretto e appropriato utilizzo della terapia DTx e partecipare come membri dei team R&S dei DTx. Si tratta di un reale cambio di paradigma rispetto al passato, in quanto questi strumenti con ogni probabilità cambieranno radicalmente la gestione di alcune malattie croniche nei prossimi 5-10 anni.

Risorse economiche necessarie

Un'analisi di budget impact (BIA) condotta al fine di valutare l'impatto delle terapie digitali nel contesto nazionale italiano considera i 17 DTx presenti nel registro dei dispositivi medici del Ministero della salute, associati a 8 aree terapeutiche, in un orizzonte temporale di tre anni (2025-2028).

Sono stati considerati diversi scenari utilizzando come variabili:

a) il tasso di trattamento della popolazione target (5% - 10% - 20% della popolazione affetta da patologia);

b) il prezzo delle tecnologie (100 - 200 €) stimato sulla base del valore delle DiGA attualmente rimborsate in lista permanente in Germania.

Lo scenario maggiormente attendibile considera un adoption rate del 10% e un prezzo per tecnologia pari a 200 €, producendo una stima di budget di circa 18,2 milioni di euro nell'anno 1,36,4 milioni nell'anno 2 e 54 milioni nell'anno 3. Tale modello fornisce un'indicazione delle dimensioni di un potenziale fondo dedicato alle DTx.

[81] Si potrebbe creare ad esempio una piattaforma on-line ti tipo BtoGtoC (Business to Government to Consumer), gestita dall'ente approvatore (insieme all'ente gestore del fondo di finanziamento), attraverso la quale da un lato il paziente che ha la prescrizione - dietro registrazione - ottenga la tecnologia e dall'altro l'azienda che eroga la DTx – dietro registrazione e autorizzazione - percepisca il ristoro secondo il prezzo concordato in base alla valutazione HTA. Il sistema della piattaforma on-line potrebbe anche garantire, se opportunamente sviluppato, una raccolta dei dati di real world utile a monitorare l'efficacia e l'eventuale miglioramento continuo delle terapie digitali a vantaggio della salute dei pazienti e del sistema sanitario nazionale.

[82] In considerazione del binomio della crescente offerta sul mercato di DTX per cronicità e dell'aumento stimato di utilizzo si potranno valutare, a regime, meccanismi di revisione del finanziamento, nonché possibili sistemi innovativi di co-payment.

[83] A questo proposito vale la pena segnalare che il 29 novembre 2022 si sono diplomati i primi 42 "pazienti esperti" italiani in Tecnologie Digitali per la Salute. I pazienti hanno seguito il Corso di Formazione Universitaria "Paziente Esperto in Tecnologie Digitali per la Salute" realizzato da UnitelmaSapienza (Università degli Studi di Roma) in collaborazione con Accademia dei Pazienti Eupati e hanno superato i test di valutazione ed elaborato una tesi finale.

Tabella : Griglia di classificazione e casi d'uso dei Digital Medical Devices

Categoria	Funzione	Categoria	Esempi DMD
Diagnosi	**Aiuto diagnostico** Le informazioni fornite dal DMD saranno utilizzate dal personale sanitario per intraprendere un'azione immediata o a breve termine per diagnosticare,esaminare o rilevare una malattia o una condizione, senza condividere i dati tra il paziente e il personale sanitario.	Operatore sanitario responsabile dell'assistenza (HCP)	*Software di IA per il rilevamento di tumori mediante tecniche di imaging.* *Software associato a una fascia toracica per rilevare le pause respiratorie al fine di diagnosticare l'apnea del sonno.* *Software di ausilio alla diagnosi basato sui risultati della patologia medica.*
Gestione	**Supporto all'organizzazione dell'assistenza** Sistemi di triage. Strumenti di telemedicina.	HCP Paziente	*Sistemi di triage che utilizzano i dati sanitari del singolo paziente (come segni vitali, sintomi o misure di salute auto-riportate) per guidare il trattamento, la diagnosi o le decisioni di assistenza.* *Strumenti di televisita, teleconsulto, teleassistenza.*
	Autogestione - Informazioni personalizzate Attenuare la disabilità e i sintomi della malattia fornendo informazioni o assistenza personalizzate. Non è richiesto l'intervento di un medico. Nessuna autonomia della soluzione digitale.	Paziente	*Strumento di autogestione online per aiutare le persone a gestire in modo indipendente la propria malattia cronica (es: broncopneumopatia ostruttiva).* *I contenuti e le funzioni (autogestione ed educazione) supportano i pazienti nel modificare il loro comportamento.*

Categoria	Funzione	Categoria	Esempi DMD
Monitoraggio	**Automonitoraggio di una disabilità o di una malattia** Malattie croniche, somatiche o psichiatriche, gestione di uno stato di salute non patologico, riabilitazione, avvisi/consigli autogestiti.	Paziente	*L'automonitoraggio da parte del paziente lo porterà a ricontattare l'operatore sanitario per adattare il trattamento.*
	Monitoraggio remoto Analisi automatica dei dati trasmessi per vari scopi (ad es. allarme) all'operatore sanitario, ma nessuna autonomia nella diagnosi o nel trattamento.	Paziente HCP	*Software di tipo web-app dotato di un sistema esperto che analizza i dati del paziente per produrre un punteggio di rischio utilizzato nel contesto del telemonitoraggio medico, ai fini della diagnosi precoce dei sintomi dei trattamenti antitumorali.*
Trattamento	**Autotrattamento** Quando monitorato: - Fa sì che il paziente adatti il proprio trattamento in base alla prescrizione medica e per raggiungere gli obiettivi di cura definiti con l'operatore sanitario; - Contribuisce a ottimizzare la compliance al trattamento da parte del paziente	Paziente	*Sistema di monitoraggio continuo del glucosio interstiziale, accoppiato o meno a una pompa di insulina.* *Neurostimolatore esterno per la gestione del dolore, crisi epilettiche, etc.* *Soluzione di gamification applicata al trattamento delle malattie psichiatriche.*
	Aiuto al trattamento Nessuna autonomia della soluzione digitale.	HCP	*App che calcola la dose di insulina in base ai dati della glicemia.* *Software di adattamento del dosaggio in base alla funzione renale.*
	Aiuto alle decisioni terapeutiche Nessuna autonomia della soluzione digitale. Suggerisce, sulla base dei dati del paziente, una o più opzioni al professionista per aiutarlo a prendere decisioni terapeutiche relative a una condizione diagnosticata.Oppure, identifica le interazioni tra medicinali, le controindicazioni e la farmacovigilanza.	HCP	*Sistema che utilizza i dati del paziente per proporre agli operatori sanitari le varie opzioni terapeutiche possibili (ad esempio, in oncologia).* *Gli utenti sono coloro che prescrivono e dispensano il trattamento.*

Tabella: Differenze tra Digital Health e Digital Medicine e Digital Therapeutics
(Fonte: Digital Therapeutics Alliance (DTA) e Digital Medicine Society (DIME))

Digital Health Technologies (DHT)– Tecnologie di Sanità Digitale			
	Digital Medicine (DM)		
			Digital Therapeutics DTx
Definizione	*Le Digital Health Technologies* comprendono: applicazioni digitali per la promozione di stili di vita salutari e il benessere; tecnologie e piattaforme in grado di catturare, immagazzinare e/o trasmettere dati sulla salute direttamente agli operatori sanitari; strumenti che supportano la gestione e/o l'erogazione di attività e servizi sanitari e clinici.	*La Digital Medicine* include prodotti software e/o hardware evidence-based con funzione di misurazione e/o intervento al servizio della salute umana.	Le Terapie Digitali (DTx) forniscono interventi terapeutici basati su prove di efficacia per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o malattia di un paziente.
Evidenze cliniche	Tali prodotti non richiedono generalmente la presenza di evidenze cliniche a supporto	Evidenze di efficacia, beneficio clinico e sicurezza sono richieste per tutti i prodotti di Digital Medicine.	Richiedono prove di efficacia clinica sperimentali.
Percorsi regolatori	Tali prodotti non richiedono generalmente alcuna supervisione regolatoria, non essendo qualificati come dispositivi medici o prodotti combinati.	Sono necessari percorsi regolatori e autorizzativi specifici a seconda della categoria cui il prodotto, in base alle proprie caratteristiche, afferisce (ad es., prodotto combinato).	

NUOVI SVILUPPI DELL'IMAGING DIAGNOSTICO: IMAGING MOLECOLARE E TERANOSTICA

L'imaging in vivo è un insieme di procedure diagnostiche (ad es. radiografia, TAC, risonanza magnetica, ecografia, ecc.) che consentono di visualizzare dettagli interni dell'organismo (imaging morfologico) e talvolta anche di trarre informazioni su determinate funzioni e processi (imaging funzionale).
L'imaging molecolare si realizza quando ad una procedura di imaging come sopra descritto si associa un composto in grado di concentrarsi preferibilmente in corrispondenza di uno specifico bersaglio molecolare, caratteristico di una certa patologia. Questi composti, definiti anche sonde diagnostiche, consentono quindi di identificare organi e tessuti affetti da una specifica patologia. Ogni sonda diagnostica è destinata ad un'applicazione specifica, sia per la tecnologia di imaging impiegata, sia per la patologia in esame. Quando ad una di tali sonde viene legata una molecola in grado di svolgere un'azione terapeutica, si realizza un approccio teranostico, a significare che uno stesso prodotto, o una sua variante molto simile, può essere usato per scopo sia diagnostico, sia terapeutico. Le modalità di imaging che consentono un efficiente imaging molecolare sono quelle a maggiore sensibilità, quali i) medicina nucleare, ii) fluorescenza, iii) ecografia.

i) La medicina nucleare, che si basa sull'impiego di isotopi radioattivi, è quella che realizza al meglio questo approccio, potendo contare su diversi radioisotopi, che hanno valenza diagnostica o terapeutica, in funzione del tipo di emissione radioattiva che li caratterizza. Il primo esempio di approccio teranostico che ha raggiunto il mercato è rappresentato dalla coppia di farmaci Netspot e Lutathera (v. tabella) commercializzati dall'azienda radiofarmaceutica francese Advanced Accelerator Applications, acquisita da Novartis nel 2018.
Al peptide denominato TATE, che ha una riconosciuta affinità per i tumori neuroendocrini, è stato legato il chelante DOTA, al quale vengono complessati alternativamente il radioisotopo Gallio-68 per ottenere un'immagine PET del tumore, o il radioisotopo Lutezio-177, che emette radiazioni beta, in grado di bloccare la vitalità delle cellule tumorali.
Un altro esempio analogo di grande successo è rappresentato dalla coppia Locametz (o Illucix) e Pluvicto, che consentono, rispettivamente, di visualizzare

o trattare i tumori alla prostata che esprimono il marcatore PSMA.

ii) Un'altra interessante applicazione dell'imaging molecolare è la chirurgia guidata dalla fluorescenza (Fluorescence Guided Surgery – FGS), che permette al chirurgo l'asportazione completa e selettiva dei tessuti patologici nei quali si accumula una sonda fluorescente che riconosce uno specifico marcatore della patologia. In questo caso l'imaging viene ottenuto in tempo reale, illuminando il campo operatorio con una particolare luce infrarossa, che stimola selettivamente la fluorescenza della sonda utilizzata. Un primo prodotto per i casi di tumori ovarici e polmonari è stato approvato negli USA (Cytalux, On Target Laboratories), e molti altri sono nelle fasi di sviluppo preclinico e clinico.

iii) L'imaging molecolare mediante ecografia si può ottenere grazie all'impiego di microbolle sulla cui superficie sono presenti dei peptidi che si legano selettivamente ai tessuti patologici. La sensibilità delle nuove apparecchiature ecografiche è tale da riuscire a visualizzare le singole microbolle accumulate nel tessuto patologico, fornendo utili indicazioni diagnostiche sull'estensione ed accessibilità della lesione. La società italiana Bracco è leader mondiale in questo settore e sta sviluppando un prodotto utile per diversi tipi di tumore.

Motivazioni per lo sviluppo

Le procedure di imaging hanno ormai assunto un ruolo centrale nella pratica medica, in quanto permettono al medico di avere piena consapevolezza della localizzazione ed estensione della patologia, anche quando la diagnosi è basata su altri elementi. Si può quindi affermare che sempre più l'imaging sta superando i confini della pura diagnostica, per assumere un ruolo di sostegno a numerose pratiche cliniche, quali:

- interventi chirurgici: la quasi totalità degli interventi chirurgici richiede qualche forma di imaging prima (diagnosi e pianificazione), durante (guida e monitoraggio) e dopo (valutazione esiti) l'intervento.
- biopsie guidate: utilizzo di tecniche quali ultrasonografia, fluoroscopia, raggi x,

risonanza magnetica, gamma camera per la guida dell'ago nelle biopsie di polmoni, reni, fegato, linfonodi, prostata, ossa, ecc.
- selezione e monitoraggio delle terapie: utilizzo dell'imaging molecolare per accertare la presenza di biomarcatori che possono essere bersaglio di terapie o immunoterapie mirate
- verifica della corretta somministrazione dei farmaci: sebbene ancora a livello di ricerca, l'imaging può essere utilizzato in combinazione con specifiche formulazioni per visualizzare la distribuzione di un farmaco o verificare il suo accumulo nel sito di interesse, per monitorare o anche provocare (ad es. con ultrasuoni) il rilascio del farmaco stesso.

L'imaging molecolare basato su mezzi di contrasto o sonde diagnostiche dotate di elevata specificità consente di progettare e realizzare approcci terapeutici innovativi, sempre più orientati allo specifico paziente, in un'ottica di medicina personalizzata, sempre più efficace e con minori effetti collaterali.

Si comprende quindi come tale tecnologia risulti prioritaria, in quanto sviluppo dell'imaging tradizionale, che ha contribuito in maniera determinante al miglioramento della qualità della vita ed alla razionalizzazione della spesa sanitaria.

Se da una parte devono essere costantemente applicate e migliorate le procedure di screening nella popolazione asintomatica, una recente linea guida della Organizzazione Mondiale della Sanità (*WHO - Guide to cancer early diagnosis, 2017)* ha messo in luce come la diagnosi precoce in soggetti che manifestano i primi sintomi di malattia sia la chiave che permette di migliorare la qualità ed aspettativa di vita dei pazienti, oltre che incidere positivamente sulla spesa sanitaria.

Le tecniche di imaging molecolare rappresentano l'evoluzione delle attuali tecniche di imaging e consentono di accedere ai trattamenti di medicina personalizzata, anche con un approccio teranostico. L'imaging molecolare, unito anche ai nuovi metodi di diagnosi in vitro, consente di selezionare ed indirizzare tali trattamenti, oltre a monitorarne l'efficacia.

L'imaging molecolare richiede l'impiego di sonde specifiche, che, operando a livello cellulare e molecolare, trasmettono informazioni diagnostiche al sistema di

acquisizione. L'utilizzo di tali sonde permette di entrare nello specifico dei processi della vita cellulare, evidenziandone le alterazioni patologiche anche attraverso un sempre più specifico riconoscimento del metabolismo associato. In questo modo è possibile attuare una medicina personalizzata, grazie alla quale ogni paziente può ricevere il trattamento più efficace, evitando il dispendioso e controproducente ricorso a terapie destinate a non produrre i risultati attesi in quel paziente. Infatti, una volta che l'imaging molecolare ha evidenziato che la patologia in esame è caratterizzata dall'espressione di un certo marcatore, sarà possibile utilizzare un agente terapeutico che va a colpire proprio le cellule che esprimono quel marcatore, garantendo una maggiore efficacia ed un risparmio dei tessuti sani. Il maggior costo associato alla diagnosi mediante imaging molecolare sarà ampiamente compensato dalla maggiore efficacia del trattamento e dal fatto di non dover trattare indistintamente anche i pazienti che non esprimono quel marcatore e quindi non avrebbero giovamento da quella cura.

Stato dell'arte

Non tutte le modalità diagnostiche attualmente in clinica hanno i prerequisiti per essere considerate idonee all'imaging molecolare ed alle applicazioni teranostiche.

L'imaging nucleare è la modalità più avanzata, che vede diverse applicazioni dell'imaging molecolare già nell'uso clinico, soprattutto nella modalità della PET con traccianti specifici, in grado di riconoscere particolari recettori sulle cellule tumorali o di evidenziare alcune caratteristiche del loro metabolismo. Per la PET il tracciante di gran lunga più utilizzato è il [^{18}F] Fluoro-Deossiglucosio (FDG), che è in grado di evidenziare la maggior parte dei tumori, ma altre molecole stanno diventando di uso sempre più diffuso, grazie alla loro migliore selettività. Così, ad esempio, la [^{18}F] L-Timidina (FLT), utile nella individuazione di tumori in rapido accrescimento; il [^{18}F] misonidazolo (MISO), che si accumula nei tessuti carenti di ossigeno segnalando la loro probabile resistenza ai trattamenti radioterapici; la [^{18}F]-fluciclovina per i casi di sospetta ricomparsa di tumore alla prostata; la

[^{18}F]-diidrossi-fenilalanina (^{18}F-DOPA) e la [^{18}F] fluoroetil-tirosina (ET) utili nelle patologie cerebrali. A questi traccianti per uso esclusivamente diagnostico, si affiancano prodotti che possono essere impiegati, a seconda del radionuclide utilizzato, in diagnosi o in terapia (radioterapia). Fra questi, i prodotti di più recente approvazione sono riportati nella Tabella seguente.

Tabella: alcuni dei traccianti più avanzati che possono essere impiegati, a seconda del radionuclide utilizzato, in diagnosi o terapia

Prodotto	Produttore	Nome commerciale	Indicazione	FDA	EMA
Cu-64 dotatate	Curium	Detectnet	PET tumori neuroendocrini	√	
F-18 florbetapir	Eli Lilly	Amyvid	PET Alzheimer	√	
F-18 flortaucipir	Eli Lilly	Tauvid	PET Alzheimer	√	
F-18 piflufolastat	Progenics Pharmaceuticals	Pylarify	PET tumore prostata PSMA positivo	√	
	Curium	Pylclari			√
F-18 fluoroestradiol	Zionexa	Cerianna	PET tumore seno ER positivo	√	
Ga-68 dotatate	Advanced Accelerator Applications	Netspot	PET tumori neuroendocrini	√	

Prodotto	Produttore	Nome commerciale	Indicazione	FDA	EMA
Ga-68 dotatoc	University of Iowa		PET tumori neuroendocrini	√	
Ga-68 gozetotide	Advanced Accelerator Applications	Locametz	PET tumore prostata PSMA positivo		√
	Telix Pharmaceuticals	Illucix		√	
	University of California			√	
Lu-177 dotatate	Advanced Accelerator Applications	Lutathera	Radioterapia tumori neuroendocrini	√	√
Lu-177 vipivotide tetraxetan	Advanced Accelerator Applications	Pluvicto	Radioterapia tumore prostata PSMA positivo	√	√
F-18 flotufolastat	Blue Earth Diagnostics	Posluma	PET tumore prostata PSMA positivo	√	

Come si evince dalla tabella, gli USA sono all'avanguardia per numero e varietà di prodotti, ma l'EU sta recuperando terreno. Qui, in assenza di percorsi regolatori certi, lo sviluppo di nuovi radiofarmaci avviene spesso in ambito ospedaliero ed accademico e sono poche le società che investono in questa direzione. In Italia ci sono alcune notevoli eccezioni. Novartis ha recentemente acquisito il centro di ricerca e produzione della Advanced Accelerator Applications, con sede in Piemonte, che ha sviluppato alcuni fra i primi e più innovativi agenti per imaging

e radioterapia molecolare. Il gruppo Bracco, una multinazionale italiana che opera a livello globale nel settore dei mezzi di contrasto, ha acquisito la britannica Blue Earth Diagnostics, portandola al lancio (05/2023) di Posluma, un innovativo agente per la visualizzazione e caratterizzazione del tumore alla prostata, che consente l'imaging delle pelvi con ridotto background e la possibilità di evidenziare piccole lesioni (Figura 5).

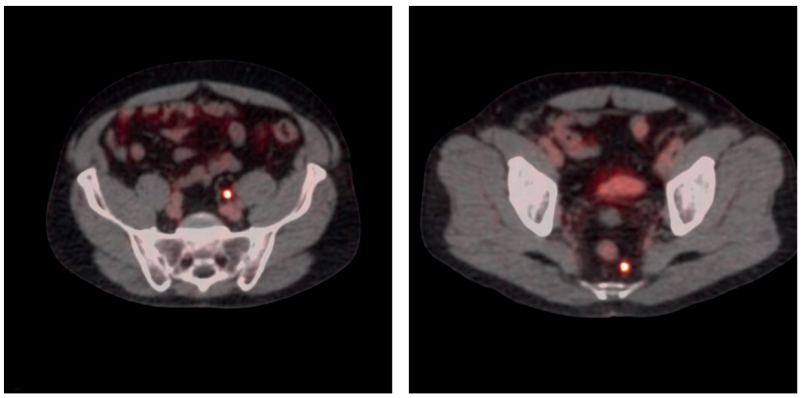


Figura 5 PET/CT imaging di un paziente trattato con Posluma nell'ambito delle prove cliniche di Fase 3. Pur essendo il paziente già stato sottoposto ad asportazione della prostata, sono ancora visibili due linfonodi che captano l'agente diagnostico e che sono stati successivamente confermati contenere cellule tumorali. Posluma è approvato in USA dal 2023; non approvato in EU.

Risorse economiche necessarie

L'approccio teranostico, che combina imaging molecolare e terapia mirata, ha potuto svilupparsi anche grazie alla disponibilità di modelli animali sempre più capaci di rappresentare le patologie umane. Si tratta quindi di un esempio di come la ricerca preclinica, sviluppata in un'ottica traslazionale, consenta di indirizzare con successo lo sviluppo di farmaci sempre più efficaci. Questo rappresenta una importante novità per il mondo farmaceutico, che soffre ancora per il ridotto tasso complessivo di successo dei farmaci durante lo sviluppo clinico,

che porta ad un drenaggio di ingenti risorse. In Italia, ci sono centri di eccellenza nella ricerca preclinica, che rimane indispensabile per il successo della traslazione al mondo clinico. La facilitazione e diffusione dell'imaging molecolare e della teranostica rappresentano quindi chiavi di successo per la riduzione dei costi complessivi dello sviluppo dei farmaci e potranno contribuire significativamente all'approvazione di svariati farmaci, sia diagnostici, sia terapeutici, per diverse patologie. In questo modo, si può stimare che lo sviluppo di un farmaco per imaging molecolare possa realizzarsi con investimenti ridotti, mediamente intorno a 50-100 M€, che arrivano a circa 200-300 M€ nel caso vi sia combinato l'approccio terapeutico. Tali cifre sono molto inferiori a quelle richieste per lo sviluppo di farmaci tradizionali, per i quali gli importi richiesti possono superare 1-2 B€ e devono tener conto di maggiori probabilità di fallimento.

NUOVI SVILUPPI DELL'IMAGING DIAGNOSTICO: INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN RADIOLOGIA

Lo sviluppo tecnologico delle scienze computazionali e dell'Intelligenza Artificiale sta trovando applicazioni innovative nel campo della diagnostica per immagini ed in particolare della radiologia. Tale sinergia deriva da vari fattori, tra cui la natura intrinsecamente digitale delle immagini radiologiche, che possono essere processate da algoritmi capaci di estrarre informazioni a supporto delle decisioni cliniche. La famiglia di algoritmi impiegati prende il nome di *Machine Learning*, algoritmi di apprendimento automatico che si addestrano e migliorano attraverso l'esperienza, apprendendo in modo autonomo dai dati. Una sottocategoria è il *Deep Learning*, algoritmi di apprendimento profondo che utilizzano reti neurali artificiali che imitano struttura e funzionalità del cervello umano. Le reti neurali più recenti sono in grado di svolgere compiti e/o raggiungere risultati che non erano possibili con gli approcci classici di machine learning (es., regressione lineare, alberi di decisione) da tempo impiegati in radiologia per la diagnosi computerizzata assistita (sistemi CAD).

Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento esponenziale del numero di prodotti per radiologia basati su algoritmi di Intelligenza Artificiale, sviluppati sia da aziende leader nel settore sia da startups innovative. L'azienda francese *Gleamer* ha sviluppato soluzioni digitali per radiografia sia per migliorare l'identificazione di lesioni (BoneView, ChestView) sia per automatizzare le misurazioni anatomiche (BoneMetrics, BoneAge). L'azienda israeliana *Aidoc* ha un portafogli di ben 13 algoritmi approvati dalla Food and Drug Administration americana che permettono di assistere il radiologo nell'identificazione di lesioni in vari distretti anatomici, riducendo i tempi di diagnosi. L'americana *Subtle Medical* offre algoritmi capaci di velocizzare i protocolli di acquisizione delle immagini in risonanza magnetica (SubtleMR) o in tomografia a emissione di positroni (SubtlePET) riducendo il rumore di fondo. L'azienda olandese *Screenpoint Medical* ha sviluppato un prodotto (Transpara) impiegato in più di 5 milioni di mammografie per coadiuvare il radiologo nell'identificazione delle lesioni, riducendo il tempo della fase di interpretazione. Questi sono solo pochi esempi rappresentativi delle centinaia di

prodotti per radiologia basati su algoritmi di Intelligenza Artificiale che sono stati approvati dagli enti regolatori negli ultimi 5 anni.

Motivazioni per lo sviluppo

L'applicazione delle tecnologie basate sull'Intelligenza Artificiale in ambito medico, ed in particolare in radiologia, sta suscitando molto clamore, dividendo gli esperti del settore che ne riconoscono sia i vantaggi sia i potenziali limiti. Il timore che l'Intelligenza Artificiale potesse sostituire il radiologo ha generato nella seconda metà dello scorso decennio una riduzione delle richieste di iscrizione alla scuola di specializzazione in radiologia negli Stati Uniti (Deng et al., Radiology 2023; 308(3):e232064). Tale tendenza sembra essere ormai superata, così come il timore che la specialità possa diventare obsoleta, mentre è più ragionevole immaginare che la modernizzazione della professione del radiologo passi attraverso un impiego razionale dei nuovi strumenti digitali a sua disposizione. Si tratta pertanto di una tecnologia prioritaria in questo ambito, con le potenzialità di facilitare il lavoro del radiologo velocizzando le procedure, incluse analisi e referti, riducendo il carico di lavoro e lo stress correlato (*burnout*), e migliorando la diagnosi. Molte sfide tecnologiche sono però ancora presenti. Ad esempio, i dataset necessari per addestrare le reti neurali devono essere sufficientemente diversificati per non creare pregiudizi di natura etnica, genetica, e socioeconomica, così come i processi alla base dell'algoritmo decisionale devono essere chiari per aumentare la fiducia del radiologo nel prodotto digitale, realizzando la cosiddetta Intelligenza Artificiale spiegabile ed evitando l'effetto "*black box*". Un altro aspetto critico è la validazione dell'efficacia del prodotto digitale e la dimostrazione nella pratica clinica del suo valore aggiunto che ne giustifichi il costo (van Leeuwen et al., European Radiology 2021;31:3797–3804). A tale proposito, possibili indicatori quantitativi dell'impatto di questa tecnologia includono non solo il numero di prodotti approvati dagli enti regolatori, ma soprattutto il numero di radiologi che hanno effettivamente inserito nella loro pratica clinica l'uso di tali dispositivi digitali. La piena applicazione clinica dipende anche da come l'uso dell'Intelligenza

Artificiale verrà regolamentato dal punto di vista etico-legale. A tal proposito, il 14 giugno 2023 il Parlamento Europeo ha approvato l'*Artificial Intelligence Act*, il primo regolamento al mondo che ha l'obiettivo di garantire uno sviluppo ed un utilizzo responsabile di questa tecnologia. L'AI Act si basa su tre pilastri fondamentali: 1) i sistemi devono essere sicuri e affidabili; 2) devono rispettare i diritti umani, incluse uguaglianza, non-discriminazione e *privacy*; 3) devono essere controllati dalle aziende produttrici, con sanzioni pecuniarie rilevanti in caso di violazione.

Una recente analisi dell'impatto dell'Intelligenza Artificiale sul raggiungimento degli obiettivi di sviluppo sostenibile fissati dalle Nazioni Unite ha rivelato che ben 134 target sono abilitati dallo sviluppo dell'Intelligenza Artificiale mentre 59 risultano inibiti (Vinuesa et al., Nature Communications 2020;11:233). L'impatto dell'Intelligenza Artificiale in radiologia ha indubbiamente una rilevanza nel processo di trasformazione digitale delle strutture sanitarie, che devono necessariamente adeguare infrastrutture informatiche e percorsi formativi per poter sfruttare appieno i benefici dei prodotti digitali. Un ruolo importante in questo ambito dovrà anche essere svolto dalle università e scuole di specializzazione in radiologia, che dovranno adeguare l'offerta formativa in modo da fornire ai nuovi radiologi le necessarie competenze digitali. L'implementazione dei dispositivi digitali ha anche un impatto energetico ed ambientale. Sebbene l'impronta di carbonio stimata per l'impiego di un algoritmo associato ad una procedura radiologica sia molto modesta (0.5 g contro 1.4 kg di una procedura di risonanza magnetica), è necessario considerare che l'addestramento dei modelli di apprendimento ha un impatto notevole, e che l'implementazione dei prodotti digitali è destinata ad aumentare (Truhn et al., Eur Radiol (2023). https://doi.org/10.1007/s00330-023-10123-2). Pertanto, è necessario adottare delle misure atte a contenere l'impatto energetico che deriva dall'applicazione dell'Intelligenza Artificiale in radiologia, per garantire un futuro sostenibile sia dal punto di vista ambientale sia per il sistema sanitario.

Stato dell'arte

La disciplina della radiologia, sia in Italia sia all'estero, sta affrontando nel corso degli ultimi anni un cambiamento volto alla digitalizzazione. Tale processo non è primariamente legato alle procedure di acquisizione delle immagini, già digitali, ma agli approcci di estrazione ed interpretazione dei dati in esse contenuti. Di particolare rilevanza è il campo della radiomica, che si basa sull'estrazione di dati quantitativi dalle immagini radiologiche che non possono essere rilevati "analogicamente" dall'occhio umano, e sull'uso di questi dati per la creazione di sistemi di supporto alle decisioni cliniche. A partire dal 2012, anno della coniazione del termine (Lambin et al., Eur J Cancer. 2012; 48:441–446), sono quasi 10.000 le pubblicazioni scientifiche presenti nella banca dati biomedica Pubmed che trattano il tema della radiomica, a testimonianza dell'elevatissimo interesse e impegno accademico in questo ambito. L'estrazione di caratteristiche quantitative (*features*) dalle immagini radiologiche richiede l'impiego di modelli matematici sofisticati, producendo enormi volumi di dati che richiedono l'applicazione di tecnologie di Intelligenza Artificiale per essere digeriti ed elaborati in informazioni diagnostiche e prognostiche. Infatti, sono più di 20.000 le pubblicazioni scientifiche sul tema dell'Intelligenza Artificiale in radiologia. Questo connubio tra radiologia, matematica ed informatica sarà sempre più indispensabile in futuro per aumentare l'accuratezza diagnostica e prognostica, e realizzare il beneficio della medicina di precisione in radiologia.

Fino a pochi anni fa non esistevano dispositivi medici basati su algoritmi di apprendimento automatico, né tantomeno specifiche procedure regolatorie per l'approvazione di tali prodotti. Negli ultimi anni gli enti regolatori internazionali, a partire dalla Food and Drug Administration americana, hanno prodotto indicazioni e linee guida per regolare la messa in commercio di questi dispositivi digitali (Muehlematter et al, Lancet Digit Health 2023; 5:e618–26). La necessità di distinguere nel panorama dei dispositivi digitali quelli basati sull'Intelligenza Artificiale è legata a considerazioni mediche, legali ed etiche che sono state ampiamente

trattate altrove (Pesapane et al., Insights Imaging 2018; 9:745–753). La maggior parte (75-80%) dei dispositivi digitali autorizzati dalla Food and Drug Administration appartengono proprio al settore della radiologia[85] . Alcuni prodotti digitali di più recente approvazione sono riportati nella Tabella seguente[86].

Tabella: alcuni dei prodotti digitali di più recente approvazione (fonte https://grand-challenge.org/aiforradiology/)

Prodotto	Produttore	Applicazione	FDA	EMA
QP-Prostate	Quibim	MRI* prostata	√	√
Pulmonary embolism (PE)	Aidoc	Radiografia torace	√	√
Cerebriu Apollo Brain	Cerebriu	MRI encefalo		√
Transpara	Screenpoint medical	Mammografia	√	√
VUNO Med® DeepBrain™	Vuno	MRI encefalo	√	√
Prostate Intelligence™	Lucida Medical	MRI prostata		√
Koios DS	Koios Medical	US* mammella e tiroide	√	√
Lung CT	Bascape	Radiografia torace		√

**MRI, magnetic resonance imaging; US, ultrasound*

[85] https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices

[86] https://radiology.healthairegister.com/

Prodotto	Produttore	Applicazione	FDA	EMA
ChestView	Gleamer	Radiografia torace		√
SubtleMR	Subtle Medical	MRI	√	√
ClariSIGMAM	ClariPi	Radiografia mammella	√	√
Annalise Enterprise CTB	Annalise.ai	Radiografia encefalo	√	√
InferRead CT Lung	InferVision	Radiografia torace	√	√
RapidCTA	RapidAI	Radiografia torace	√	√
CINA-LVO	Avicenna	Radiografia encefalo	√	√

Risorse economiche necessarie

Lo sviluppo di prodotti digitali in ambito radiologico si basa su una logica dei costi molto diversa rispetto a quella dello sviluppo di prodotti farmaceutici e dei dispositivi medici tradizionali. Nel caso, infatti, dell'addestramento delle reti neurali per ottenere algoritmi predittivi uno dei costi di sviluppo maggiore è associato all'ottenimento di un volume molto elevato di dati clinici (es., immagini, referti). Tali informazioni possono provenire da studi sia retrospettivi sia prospettici, che richiedono impegno economico variabile a seconda della complessità e coinvol-

gimento di pazienti. Oltre all'acquisizione dei dati clinici, che può costare anche decine di milioni di euro, vanno calcolate le risorse necessarie per sviluppare l'algoritmo, che possono variare fra 1-5 M€. Questi costi di sviluppo sono comunque supportati da un mercato dei dispositivi medici digitali in forte crescita, che ha raggiunto i 3 miliardi di dollari nel 2020 ed è stimato toccare quota 5 miliardi entro il 2026.

Dal punto di vista degli utilizzatori finali, esistono almeno due problematiche di natura economica che devono necessariamente essere affrontate per permettere la piena implementazione delle soluzioni digitali sviluppate. È necessario investire sulle infrastrutture informatiche presenti nelle strutture sanitarie private e ospedaliere per sostenere ed integrare i nuovi prodotti digitali. Inoltre, la digitalizzazione delle procedure rappresenta la base per poter implementare le nuove soluzioni digitali. Un altro punto rilevante è il costo dei vari algoritmi. L'acquisto di un elevato numero di prodotti da aziende diverse ha sicuramente un impatto notevole sul bilancio e deve essere ponderato in base alle esigenze della struttura sanitaria e all'effetto economico e socio-sanitario apportato della tecnologia. La possibilità di sottoscrivere un abbonamento a pacchetti di algoritmi per applicazioni specifiche, a seconda delle esigenze della struttura sanitaria, potrà facilitare l'implementazione dei nuovi prodotti digitali.

TECNOLOGIE PER LA DIAGNOSTICA DI PRECISIONE TRAMITE BIOPSIA LIQUIDA

La medicina personalizzata mira alla cura di ciascun paziente in base alle sue caratteristiche uniche e specifiche, combinate a informazioni molecolari dettagliate sulla malattia, per ottenere una cura "su misura", più efficiente ed efficace.

L'oncologia di precisione, resa possibile grazie ai progressi fatti negli ultimi decenni nel campo della biologia molecolare, delle biotecnologie, della genetica e della bioinformatica, sta migliorando in maniera evidente la cura dei pazienti oncologici, ma allo stesso tempo ha reso necessaria una diagnostica molecolare sempre più precisa e informativa. Un requisito fondamentale per poter realizzare un'oncologia personalizzata è, infatti, quello di poter effettuare analisi in maniera rapida, minimamente invasiva e continuativa nel tempo. In questo contesto, la biopsia liquida rappresenta uno strumento fondamentale e sta assumendo un'importanza sempre più centrale nella diagnostica molecolare di precisione.

Col termine biopsia liquida ci si riferisce alla possibilità di effettuare analisi su materiale di origine tumorale (cellule, DNA, RNA, vescicole extracellulari…) ottenuto da un liquido corporeo, più comunemente sangue. Rispetto alla classica biopsia tissutale, che richiede spesso procedure chirurgiche invasive e costose, la biopsia liquida è minimamente invasiva poiché effettuata tramite un semplice prelievo ematico. Inoltre, può essere effettuata ripetutamente nel tempo, e fornire quindi un'immagine in tempo reale dell'evoluzione del tumore, consentendo un monitoraggio costante della malattia, un approccio terapeutico più informato e, in ultima analisi, una cura più efficace del paziente.

La biopsia liquida si effettua ad esempio sull DNA tumorale circolante (ctDNA), costituito da frammenti di DNA rilasciati nel sangue dalle cellule tumorali in maniera attiva o durante processi di morte cellulare. Le tecnologie per l'analisi del ctDNA si sono sviluppate rapidamente negli ultimi anni e hanno avuto un immediato impatto clinico, poiché questi test sono relativamente facili ed economici da eseguire. Inoltre, le informazioni che danno sono utili nel contesto della

selezione di terapie mirate e si possono effettuare analisi retrospettive da plasma congelato negli studi clinici.

Più complesso è invece applicare questa tecnologia alle cellule tumorali circolanti (CTC), presenti e rilevabili nel sangue di pazienti con diversi tipi di tumori metastatici, con frequenza e numero diversi in base alla tipologia di tumore e allo stadio della malattia. Essendo le CTC molto rare nel sangue, la loro "cattura" richiede uno sforzo tecnologico più elevato rispetto al ctDNA. Come si approfondirà nel testo, studi clinici hanno già dimostrato l'utilità clinica dell'analisi delle CTC e ci si attende nei prossimi anni un ampio utilizzo in ambito clinico in seguito all'ottenimento del rimborso del test nei Paesi europei e all'inclusione nelle linee guida.

Questo capitolo si occuperà di due tecnologie, CELLSEARCH e DEPArray, per la conta, l'isolamento e l'analisi molecolare delle CTC ottenute dal sangue di pazienti oncologici e delle possibili applicazioni nel campo della diagnostica di precisione.

Tecnologie per l'analisi di cellule tumorali circolanti (CTC)

Tecnologia CELLSEARCH

La tecnologia CELLSEARCH permette di "catturare" e contare le CTC presenti nel sangue dei pazienti oncologici.
Il test CELLSEARCH CTC è l'unico metodo approvato dalla Federal Drug Administration (FDA) americana per uso clinico nel tumore metastatico al seno, al colon-retto e alla prostata. Il test, disponibile in Europa con marcatura IVD, può essere utilizzato per il monitoraggio clinico della malattia, per indicare la prognosi di pazienti con cancro metastatico al seno, al colon-retto o alla prostata. Per solo uso di ricerca, invece, la conta delle CTC può essere effettuata in tutti i setting tumorali.
Nel corso degli ultimi 20 anni sono stati generati un insieme di dati robusti e ampi che hanno dimostrato il valore predittivo della conta delle CTC con CELLSEARCH

rispetto alla sopravvivenza globale (OS) in qualsiasi momento del trattamento. Inoltre, l'aumento del numero delle CTC può anticipare la progressione della malattia rilevata attraverso le analisi per immagini. [87, 88, 89, 90, 91]

Nel carcinoma mammario metastatico la conta delle CTC con CELLSEARCH è in grado di definire, sulla base di un cut off validato da numerose pubblicazioni, due popolazioni di pazienti con prognosi diversa: quelle con malattia indolente o a basso rischio e quelle ad alto rischio[92]. In questa prospettiva, la conta delle CTC può quindi contribuire a selezionare il trattamento più appropriato. Recentemente, i dati dello studio clinico STIC-CTC hanno dimostrato in maniera definitiva l'utilità clinica delle CTC in un'ampia coorte di pazienti seguiti per oltre 10 anni. La scelta terapeutica guidata dalla conta delle CTC ha conferito infatti benefici in termini di sopravvivenza in pazienti con tumore metastatico al seno positivo al recettore ormonale (HR+) e negativo per il recettore del fattore di crescita epidermico umano (HER2)[93]. La possibilità di identificare, grazie alle CTC, le pazienti a basso rischio ha permesso inoltre di evitare trattamenti non necessari e altamente tossici con chiari benefici per le pazienti.

Oltre alla conta, le CTC possono essere ulteriormente caratterizzate, per fornire maggiori informazioni sia per la selezione del trattamento che per il monitoraggio del paziente. La caratterizzazione delle CTC può essere fenotipica (fenotipizzazione), tramite l'analisi di biomarcatori presenti sulle cellule, oppure molecolare,

[87] *Cristofanilli et al, N Engl J Med 2004 Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer*

[88] *Janni et al, Clinical Cancer Research 2016 Pooled Analysis of the Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Primary Breast Cancer*

[89] *Bidard et al, Lancet Oncol 2014 Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data*

[90] *Scher et al, J Clin Oncol 2015 Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer*

[91] *De Bono et al, Clin Cancer Res 2008 Circulating Tumor Cells Predict Survival Benefit from Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*

[92] *Cristofanilli et al, Critical Reviews in Oncology/Hematology 2019 The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer (MBC): International expert consensus paper*

[93] *Bidard et al, J Clin Oncol 2023 Overall Survival With Circulating Tumor Cell Count-Driven Choice of Therapy in Advanced Breast Cancer: A Randomized Trial*

tramite analisi genetiche quali la Next Generation Sequencing (NGS) per il sequenziamento del DNA, l'analisi delle mutazioni, o analisi dell'espressione genica.

La fenotipizzazione delle CTC consiste nel rilevare l'espressione di proteine sulle cellule e può essere effettuata mediante la tecnologia CELLSEARCH. L'utilità clinica di questo test, in particolare per la misurazione del biomarcatore HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) è stata valutata nel recente studio clinico DETECT III. Pazienti con carcinoma mammario metastatico con biopsia tissutale HER2 negativa ma CTC HER2 positive hanno infatti ottenuto una migliore sopravvivenza globale (OS) quando trattate con terapia mirata contro HER2[94].

Tecnologia DEPArray

La profilazione delle alterazioni molecolari delle CTC richiede invece un ulteriore passaggio, ossia l'isolamento delle singole cellule dal sangue e la loro analisi tramite metodologie di biologia molecolare. È qui che entra in gioco DEPArray, una tecnologia ideata e sviluppata in Italia che combina principi di microelettronica, microfluidica e microscopia per isolare in maniera semi automatica cellule rare con una precisione fino alla singola cellula. Le CTC, precedentemente catturate e contate tramite CELLSEARCH, vengono quindi isolate una ad una con DEPArray per poter essere poi sottoposte a diversi tipi di analisi molecolari, quali ad esempio l'analisi del numero di copie (CNA) di DNA sull'intero genoma o l'identificazione di mutazioni su determinati geni[95,96]. Infine, l'analisi di singole cellule isolate con DEPArray può fornire informazioni in tempo reale sulla distribuzione dinamica dei cloni tumorali durante il trattamento, quindi la loro valutazione potrebbe essere estremamente rilevante per guidare futuri trattamenti oncologici combinati.

[94] *Fehm et al, Clin Chem 2024 Efficacy of Lapatinib in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer and HER2-Positive Circulating Tumor Cells-The DETECT III Clinical Trial*

[95] *Silvestri et al, Sci Rep 2022 Copy number alterations analysis of primary tumor tissue and circulating tumor cells from patients with early-stage triple negative breast cancer*

[96] *Cani et al, Mol Oncol 2021 Serial monitoring of genomic alterations in circulating tumor cells of ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer: feasibility of precision oncology biomarker detection*

Motivazione per lo sviluppo

Negli ultimi anni le tecnologie per la biopsia liquida hanno conosciuto una rapida crescita grazie ad alcuni fattori che ne hanno favorito lo sviluppo. Tra questi fattori fondamentali ci sono una crescente evidenza della loro utilità clinica. l'inclusione nelle linee guida, approvazioni normative, maggior accesso e sviluppo di terapie mirate che richiedono test diagnostici di accompagnamento (*companion diagnostics*) e una migliore accettazione da parte dei medici.

Il mercato globale della biopsia liquida è stato valutato in 1.3 miliardi di dollari nel 2022 e si stima che raggiungerà gli 8.7 miliardi di dollari nel 2027[97]. La crescita sarà guidata soprattutto da sviluppo di nuove applicazioni diagnostiche, approvazione di nuove terapie mirate guidate da biomarcatori, approvazione e rimborso di nuovi test, migliore accesso tecnologico e sviluppo di test di nuova generazione (analisi esoma, metilazione, etc.).

8/9

Sicuramente una parte di questo mercato è occupata dai test basati sull'analisi del ctDNA che sono già utilizzati nella pratica clinica in alcuni contesti, soprattutto grazie alla possibilità di rilevare in maniera relativamente semplice mutazioni puntiformi, fusioni geniche e altri biomarcatori che hanno un collegamento diretto con la scelta terapeutica e quindi una chiara indicazione clinica. Inoltre, nei prossimi anni il ctDNA sarà probabilmente sviluppato per permettere una diagnosi precoce del cancro e continuerà a svolgere un ruolo importante nella selezione della terapia.

L'analisi delle CTC presenta alcuni vantaggi e unicità dal valore clinico unico che ne promuoveranno una adozione clinica più diffusa nei prossimi anni:

- La fenotipizzazione del tumore che valuta l'espressione delle proteine nelle cellule è impossibile con il ctDNA, ma possibile con le CTC. Quest'analisi può essere importante, ad esempio per orientare la scelta sui coniugati anticor

[97] *Ricerca di mercato DeciBio Consulting "Oncology Liquid Biopsy (LBx) Market Report 2022 - 2027" October 2022,*

po-farmaco (ADC) in fase di sviluppo, poiché il bersaglio proteico del farmaco deve essere misurato sul tumore in evoluzione.

- Le CTC permettono di effettuare l'analisi del numero di copie (CNA) del DNA sull'intero genoma in maniera molto più accurata rispetto al ctDNA. Questo tipo di analisi può svolgere un ruolo importante nel predire la risposta o la resistenza ad alcuni trattamenti.
- Anche un altro tipo di analisi genetica chiamata "perdita di eterozigosi" (*Loss of Heterozygosity*, LoH) non è praticabile sul ctDNA, poiché la frazione di DNA tumorale è tipicamente troppo bassa, nella grande maggioranza dei campioni dei pazienti, rispetto alla quantità di DNA normale. L'analisi di CTC pure, singole o in pool consente invece quest'analisi, che è importante per la scelta terapeu tica in un'ampia gamma di trattamenti, come gli inibitori di PARP e il cisplatino.
- Infine, l'instabilità cromosomica e l'eterogeneità del tumore sono state recen temente riconosciute come un aspetto fondamentale da indagare alla luce del loro valore prognostico e potenziale predittivo, ed entrambi questi biomarca tori necessitano una biopsia liquida basata su cellule (cioè CTC) rispetto al ctDNA.

Indicatori di impatto

L'introduzione di test di biopsia liquida nella pratica clinica ha avuto e avrà in futuro un impatto sociale importante sulla gestione del paziente oncologico, favorendo un approccio terapeutico personalizzato e quindi più efficace. È già stato dimostrato che questo approccio porta a un miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita in diversi tipi di tumore, consentendo di ridurre i trattamenti non efficaci e con possibili effetti tossici.

Inoltre, l'utilizzo delle biopsie liquide e della medicina di precisione favoriscono una razionalizzazione della spesa sanitaria, selezionando in maniera più efficace i pazienti, riducendo le terapie inefficaci e, in ultima analisi, riducendo il costo dell'accesso alle cure specializzate.

La possibilità offerta dai test di biopsia liquida di effettuare monitoraggio dell'effetto dei farmaci tramite un semplice prelievo, ma fornendo un livello di informazioni paragonabile alla biopsia tissutale, consentirà in un prossimo futuro di sostituire o ridurre i test clinici basati su procedure chirurgiche invasive, come la biopsia tissutale, con semplici analisi del sangue minimamente invasive. L'emergere della biopsia liquida come valida alternativa alla biopsia tissutale rappresenta pertanto un'opportunità chiave per la medicina territoriale, dove i pazienti possono sottoporsi a frequenti esami di routine in piccoli ambulatori locali decentralizzati ed evitare così continui spostamenti verso i centri medici di maggiori dimensioni.

Stato dell'arte

Test di biopsia liquida basati su ctDNA sono al momento già utilizzati nella pratica clinica anche in Italia, per l'analisi dello stato mutazionale del gene EGFR in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC) in stadio avanzato che potrebbero trarre beneficio dagli inibitori della tirosina chinasi (TKI) dell'EGFR.
Per quanto riguarda il tumore della mammella, è verosimile che l'analisi su plasma delle mutazioni del gene PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha), che permette di identificare le pazienti idonee al trattamento col farmaco mirato, sarà a breve raccomandata in pratica clinica. Più recentemente, la Commissione Europea ha approvato un nuovo farmaco per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario ER+, HER2- localmente avanzato o metastatico con una mutazione attivante ESR1 (Estrogen Receptor 1) che viene identificata tramite test di biopsia liquida da ctDNA.

In Europa, l'utilizzo di questi test nella routine clinica varia da Paese a Paese, ma ci si aspetta che sempre più test basati sul ctDNA entreranno a far parte della routine clinica proprio per il valore nella selezione del trattamento con terapie mirate.

L'analisi delle CTC tramite tecnologia CELLSEARCH in Italia e più in generale in Europa è ampiamente utilizzata nell'ambito di studi di ricerca clinica nei centri di eccellenza più all'avanguardia. L'analisi delle CTC viene effettuata sia in studi clinici promossi da centri ospedalieri che in studi condotti da aziende farmaceutiche per la valutazione di nuovi farmaci. Grazie ai risultati dei recenti studi clinici che hanno dimostrato l'utilità clinica del test CTC e alla possibilità di ottenere il rimborso, in diversi paesi in Europa ci si attende nei prossimi anni una più ampia adozione anche a livello clinico.
Negli Stati Uniti i test CELLSEARCH CTC sono più ampiamente utilizzati nella pratica clinica per diversi tipi di tumori. Oltre che per il monitoraggio clinico del cancro al seno, al colon-retto o alla prostata, i test CELLSEARCH sono utilizzati anche per altri tumori tra cui il melanoma e per un tumore ematologico quale il mieloma multiplo e i suoi stadi precursori. Il test CELLSEARCH CTC e il test che misura l'espressione del biomarcatore HER2 sono rimborsati in alcuni stati degli USA tramite Medicare.

L'isolamento di singole cellule con tecnologia DEPArray e le analisi molecolari su singola cellula è ancora effettuato soprattutto nell'ambito della ricerca di base e della ricerca clinica sia in Italia che all'estero. Uno sviluppo in termini di automazione e riproducibilità della tecnologia DEPArray dovrà essere accompagnato da studi clinici che dimostrino l'applicabilità nella routine diagnostica e l'utilità delle analisi nella cura del paziente.

Risorse economiche necessarie

Per quanto riguarda la tecnologia CELLSEARCH, lo sviluppo dell'automazione completa del flusso di lavoro tramite implementazione di software di Intelligenza Artificiale e la generazione di dati clinici in nuove aree applicative con grande impatto clinico, quali il melanoma e il mieloma multiplo, richiede personale con alte competenze e costi consistenti per gli studi. La tecnologia è già a un livello di maturità elevata per quanto riguarda alcune applicazioni, per cui la stima delle

risorse ammonta a circa 20 milioni di euro.
Da sottolineare che lo sviluppo di queste tecnologie è già in parte finanziato da investimenti pubblici, in quanto esse sono incluse nel PNRR nell'ambito dell'intervento agevolativo "IPCEI Microelettronica 2" (ovvero i progetti di comune interesse europeo che promuovono la ricerca, lo sviluppo e l'innovazione sulla microelettronica e le comunicazioni, nei quali il Ministero delle Imprese e del Made in Italy è impegnato con gli altri stati membri).

Acronimi

ctDNA: DNA tumorale circolante

CTC: cellule tumorali circolanti

NGS: next generation sequencing o sequenziamento di nuova generazione

HER2: recettore del fattore di crescita dell'epidermide 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)

ESR1: Recettore degli estrogeni (Estrogen Receptor 1)

PIK3CA: (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

NSCL: cancro del polmone non a piccole cellule (Non-Small-Cell Lung Cancer)

TKI: Inibitore delle tirosin-chinasi (Tyrosine Kinase Inhibitor)

NANOMEDICINA

Il termine Nanomedicina identifica un settore con forte carattere traslazionale in grande espansione che, tramite l'applicazione di opportune tecnologie di produzione farmaceutiche, chimiche, medicali e biotecnologie, si pone come obiettivo lo sviluppo di strategie innovative sempre più mirate ed efficaci per la prevenzione, la diagnosi e la terapia di diverse patologie ed in particolare di difficile trattamento come cancro, malattie del sistema nervoso centrale e malattie rare.

Motivazione per lo sviluppo

La nanomedicina si distingue per la sua capacità di ridurre il "time to market", che può essere classificato come breve (0-1 anno) o medio (1-3 anni), favorendo così l'introduzione tempestiva di innovazioni terapeutiche. La sua innovatività è sia di tipo incrementale, apportando miglioramenti significativi nei trattamenti esistenti, sia radicale. L'impatto sulla filiera dell'industria farmaceutica, e sulla rete sanitaria nazionale è elevato, con particolare riferimento ai settori farmaceutico e dei dispositivi medici. Inoltre, la nanomedicina è inclusa in strategie di cluster tecnologici e in progetti del PNRR, sottolineando la sua rilevanza per le politiche nazionali

Rilevanza

Lo sviluppo di prodotti a basi di nanomedicine riveste una importanza fondamentale nell'ambito della salute e dei possibili avanzamenti in terapie e diagnosi ad oggi manifestatamente incompleti o di insuccesso.

La nanomedicina permette di sviluppare approcci più efficienti e affidabili riguardo alla somministrazione e veicolazione di farmaci, all'efficacia terapeutica (ad esempio nelle terapie di malattie genetiche o nella veicolazione di antitumorali), alla personalizzazione delle terapie come nel caso di patologie rare o per le quali sono necessari approcci di precisione, alla diagnosi altamente specifica e predittiva. Aiuta inoltre a migliorare le terapie esistenti, ad esempio con la diminuzione di effetti collaterali, lo sviluppo di terapie più specifiche e in diversi casi di soluzioni

risolutive per patologie senza una cura, come nel caso di patologie del Sistema Nervoso Centrale o per patologie in cui esistono farmaci efficaci ma che necessitano di adeguato delivery e targeting come proteine terapeutiche o enzimi.

Dal punto di vista economico, lo sviluppo del mercato delle nanomedicine è in continua espansione, soprattutto grazie al successo dei vaccini contro il Covid in cui questa tecnologia ha rivestito un ruolo fondamentale di protezione dell'mRNA, accanto alla possibilità di una produzione che garantisce qualità nel rispetto delle linee guida dei principali enti regolatori (FDA, EMA).
In particolare, la rilevanza sanitaria ed economica si basa sulla presenza di tecnologie di produzione e di caratterizzazione che ad oggi si stanno sempre più consolidando e che permettono di garantire metodi di produzione veloce e scalabile, condizioni di reazione chiaramente definite e omogenee che si traducono in sistemi di delivery altamente riproducibili con proprietà definite e standardizzate. Ne sono un esempio i sistemi di produzione microfluidica, ad alta qualità e resa produttiva, che rappresentano uno dei principali "fattori" responsabili della trasferibilità a livello industriale della produzione di nanomedicine.

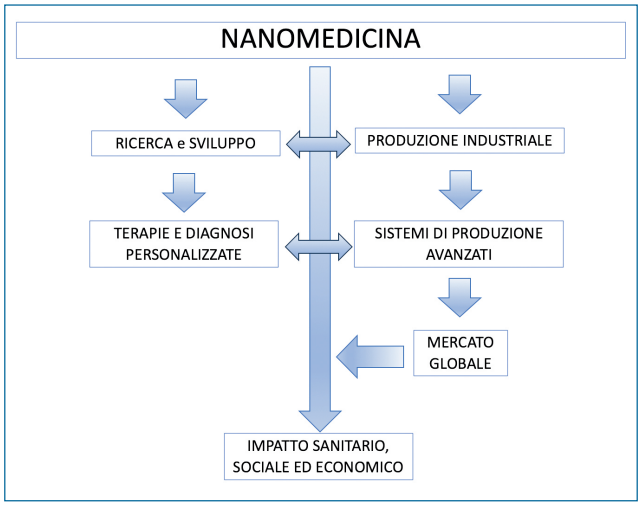


Figura 6 : Ciclo di Sviluppo delle Nanomedicine. In evidenza, il loro impatto positivo sulla salute, la società e l'economia, con particolare attenzione alle fasi di ricerca e produzione industriale, e il mercato globale.

Indicatori di impatto

In questo momento storico-scientifico l'innovazione è sempre più un aspetto essenziale nel campo della salute e la nanomedicina rappresenta oggi uno degli ambiti tecnologici più avanzati. Diverse sono le ricerche a maturità avanzata che hanno come obiettivo la trasferibilità industriale e clinica (dalla prototipizzazione alla produzione in GMP o su larga scala) e le innovazioni che hanno già raggiunto il mercato.

Lo sviluppo di innovazioni e prodotti legati alla nanomedicina ha obbligatoriamente una dimensione globale, come quasi sempre avviene per innovazioni nel campo della salute, in particolare nel settore biotecnologico e farmaceutico. Le applicazioni sono trasversali e riguardano sia la terapia sia la diagnostica.

Trainato dal successo dell'approccio basato sulla veicolazione di mRNA tramite nanomedicine per lo sviluppo di vaccini, il mercato ha visto l'immissione di prodotti on-market a partire da alcuni di consolidato utilizzo (Doxil) fino a prodotti di più recente introduzione (Vixeos, Onpattro, NBTXR3, etc.). Lo sviluppo di prodotti a base di nanomedicine è confermato da una continua crescita dei prodotti immessi sul mercato (oltre 50) e di clinical trials (più di 500) molti dei quali in fase conclusiva (se ne contavano circa 100 al 2020).

Il mercato globale, secondo alcune stime, dovrebbe superare gli 800 miliardi di dollari entro il 2032 a un CAGR del 12,7%[98].

La crescita del mercato della nanomedicina è guidata dalle tecnologie emergenti per la formulazione di farmaci, dai risultati promettenti in varie applicazioni sanitarie e dalla crescente necessità di terapie sicure ed economiche.

L'aumento della domanda di utilizzo di nanomedicina riguarda il trattamento di varie patologie, tra cui malattie rare ad oggi senza una cura efficace. Tale andamento è confermato dalla sempre più nutrita presenza di big pharma tra i principali attori nel mercato della nanomedicina quali Pfizer Inc., Nanotherapeutics Inc., NanoViricides Inc., Arrowhead Research Inc., Celgene Corporation, Bio-Gate

[98] *Dati ripresi da Nanomedicine Market Size, Growth, Trends, Report 2032 (marketresearchfuture.com) Market Research Future (MRFR)*

AG, Merck AG, Ablynx NV, F. Hoffmann-La Roche AG, Nanospectra Biosciences, GE Healthcare, Gilead Sciences Inc., Novartis AG, Amgen Inc. e Sanofi.

Nelle politiche nazionali ed internazionali per la ricerca e innovazione nella salute la nanomedicina rappresenta uno degli elementi centrali, come mostrato, ad esempio, sia dai piani di sviluppo dei Cluster Tecnologici Nazionali e Regionali (es. Value Chains in Medicina Rigenerativa e Riparativa e Farmaceutica e Scienze Omiche) sia dai principali progetti PNRR (PNRR-CN3 National Center for Gene Therapy and Drugs Based on RNA Technology e PNRR Medicina di Precision HEAL Italy).

La produzione sostenibile rappresenta un importante paradigma per le industrie moderne e le nanomedicine si configurano come un esempio promettente in questo contesto. Uno degli aspetti più rilevanti è la possibilità di utilizzare materiali biocompatibili e biodegradabili nella produzione di nanoparticelle e sistemi di rilascio. L'adozione di processi chimici 'verdi' e solventi eco-compatibili consente di ridurre i rifiuti chimici e il consumo di energia, rendendo l'intero processo più sostenibile.
Inoltre, le tecnologie avanzate di produzione, come la sintesi chimica controllata dal self-assembly di biomateriali, permettono di generare nanomedicine in modo scalabile e ripetibile. Questo approccio non solo migliora l'efficienza della produzione, ma può anche portare a una significativa riduzione dei costi, rispettando così i criteri di economicità.

Esempi di tali tipi di produzione sono dati da aziende quali Ardena, Curadigm, Sintef, LifNano, Nanobiotix, Nanovation Therapeutics e altri esempi che si possono reperire dal network della Piattaforma Tecnologica Europea della Nanomedicina (ETP-Nanomedicine)[99] A conferma poi dell'ampio interesse nel campo, anche in Italia, come nel resto d'Europa, è nata una piattaforma Italiana di Nanomedicina, coordinata dall'Università di Modena e Reggio Emilia, con l'obiettivo di integrare e condividere le competenze di università e centri di eccellenza, promuovendo

[99] *Piattaforma tecnologica europea per la nanomedicina - https://etp-nanomedicine.eu*

una ricerca di alto valore e innovazione nel campo della nanomedicina.

La Piattaforma Italiana di Nanomedicina si propone quindi come uno strumento fondamentale per sostenere lo sviluppo di prodotti avanzati nei settori terapeutico e diagnostico. La piattaforma mira a facilitare l'avanzamento di ricerche e progetti verso livelli tecnologici elevati, integrando diverse discipline, tra cui tecnologia farmaceutica, chimica, fisica, biotecnologia e medicina.

Con un forte spirito di collaborazione e di condivisione, la piattaforma si pone l'obiettivo di rafforzare le ricerche nel campo della nanomedicina in particolare, offrendo opportunità di confronto e valorizzazione delle idee e delle scoperte. Strutturata in working group trasversali, dal delivery di farmaci agli aspetti regolatori e traslazionali, vede il coinvolgimento di Università, Aziende ed Enti di Ricerca Nazionali.

A conferma del ruolo prioritario di questa tecnologia nel panorama scientifico, si riporta come la quantificazione della ricerca sia ben evidente a dimostrare un notevole interesse nel settore, con più di 20.000 articoli scientifici pubblicati contenenti la parola chiave "nanomedicine" dal 2020 a oggi.

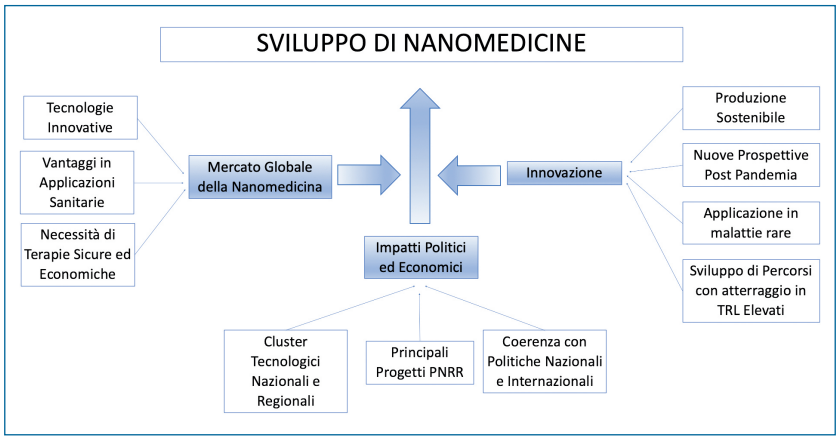


Figura 7 : Interconnessione Globale nello Sviluppo della Nanomedicina

Stato dell'arte

Strategie a base di nanomedicine per la somministrazione di farmaci sono al momento in grandissimo sviluppo ed espansione, soprattutto dopo il successo dell'approccio basato sulla veicolazione di mRNA.

Aree applicative

Le principali applicazioni in clinica sono riferite all'ambito dei tumori e delle infezioni, ma con grande prospettiva e sviluppo verso altre patologie quali le malattie rare e genetiche, fino a patologie di grande impatto ma con un numero esiguo di strategie terapeutiche come quelle del Sistema Nervoso Centrale (dalle neurodegenerative ai tumori cerebrali).

Gli scenari di sviluppo sia internazionale sia europeo riguardano tematiche di grande impatto a livello sanitario e socioeconomico, con attività in tutta la catena del valore, dalla ricerca di base a quella applicata fino al trasferimento industriale, che deve essere sempre più rapido ed efficace. La ETP Nanomedicine offre un contesto di riferimento per comprendere e seguire le attività in corso, con iniziative specifiche nel campo della nanoterapia, nanodiagnostica e della medicina rigenerativa.

La ricerca di base e applicata in nanomedicina si rivolge ad un ampio numero di malattie gravi e complesse come il cancro, le malattie cardiovascolari, la sclerosi multipla, l'Alzheimer e il Parkinson, e il diabete, oltre a diversi tipi di gravi malattie infiammatorie o infettive (ad esempio, l'HIV). La maggior parte di queste malattie ha un impatto enorme non solo sul paziente stesso, ma anche sull'intera società e sui sistemi sociali e assicurativi connessi. Come descritto precedentemente, i primi sistemi di somministrazione mirata di farmaci per queste malattie basati sulla nanomedicina (nanoterapia) sono già sul mercato.

La nanomedicina offre la possibilità di agire a livello nanoscopico, rendendo possibile una diagnosi mirata relativa a singole cellule e sistemi cellulari (nanodiagno-

stica). La rilevazione e il trattamento precoce di cellule malate può permettere di prevenire e curare malattie già ad uno stadio iniziale del loro sviluppo.

Altro ambito significativo di applicazione riguarda la medicina rigenerativa. Sono ad esempio in fase avanzata di sviluppo e parzialmente disponibili sul mercato pelle, ossa e cartilagine artificiali, realizzati anche grazie ad approcci di nanomedicina, che permetto di trattare pazienti con insufficienza d'organo o che hanno avuto infortuni gravi.

Infrastrutture

Tra le iniziative nazionali dedicate alla ricerca in ambito salute e di rilievo per la nanomedicina vi è sicuramente l'infrastruttura creata all'interno del PNRR-CN3.

Il Centro Nazionale per lo sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA[100], coordinato dall'Università degli studi di Padova vede circa 50 enti coinvolti tra Università, Enti pubblici di ricerca ed Enti privati ed un finanziamento concesso di oltre 320 milioni di Euro (PNRR-CN3, uno dei 5 centri nazionali finanziati dal PNRR[101]). Il centro offre una piattaforma integrata di produzione e di caratterizzazione tecnologica e biologica dedicata al delivery di proteine terapeutiche come enzimi o di materiale genico, con applicazioni in particolare nel campo delle malattie rare.

Il Centro PNRR-CN3 vede al suo interno il primo modello di piattaforma diffusa di ricerca interdisciplinare e intersettoriale sul territorio nazionale dedicata allo sviluppo di nanomedicine per la veicolazione di RNA. L'infrastruttura integra competenze che spaziano dalla chimica alla biologia, dalla tecnologia farmaceutica alla farmacologia, dal design di biomateriali alla bioinformatica ed è concepita per accelerare lo sviluppo di terapie basate su RNA in diversi contesti di patologia, coprendo ogni fase dalla progettazione alla produzione in ambiente cGMP.
Diverse le aree di specializzazione: sviluppo di nanosistemi di veicolazione basati su nuovi materiali e di vescicole biologiche ingegnerizzate, messa a punto di

[100] *Centro Nazionale per lo Sviluppo di Terapia Genica e Farmaci con Tecnologia a RNA, sito web: www.rna-genetherapy.eu/it/*

[101] *Fonte: https://www.mur.gov.it/it/news/mercoledi-15062022/pnrr-nascono-i-5-centri-nazionali-la-ricerca*

modelli cellulari 3D (organoidi, colture cellulari avanzate) e strumenti a supporto per la loro valutazione biologica, ottimizzazione delle tecnologie di produzione in continuo di nanomedicine in microfluidica e di conservazione "long-term" e sviluppo di protocolli per il controllo analitico di prodotti finiti.

L'infrastruttura è dotata di una piattaforma di Nano-High Throughput Formulation Screening (nanoHTFS) che consente la valutazione in parallelo di centinaia di formulazioni integrando robotica, analisi chimico-fisica e screening cellulare ad alto rendimento e di accelerare lo sviluppo di nuovi nanoprototipi.
A questa si affianca il Nanoprototype Lab, interfacciato con i laboratori di ricerca, consente di produrre, mediante tecniche di microfluidica, nanoprototipi per la valutazione biologica preclinica in Good Laboratory Practices (GLP), con standard cGMP in ambienti classificati (cleanroom A-C) in linea con gli standard regolatori (si veda figura).
Parallelamente, è in fase di realizzazione un sito per la produzione di RNAs (mRNA e ncRNAs) da destinare alla sperimentazione clinica.

Il trasferimento della ricerca al contesto industriale è uno dei principali obiettivi di PNRR-CN3, come mostra ad esempio uno dei progetti promossi dal centro: in N2ERT[102] Università, Centri di Ricerca e Aziende Farmaceutiche (es. Chiesi Spa) collaborano per colmare il gap tra produzione industriale di sistemi terapeutici e la loro validazione biologica, con una piattaforma integrata di produzione, valutazione e validazione di nanomedicine avanzate per proteine terapeutiche sostitutive.

L'esperienza del centro PNRR-CN3 dimostra come sia possibile mettere a sistema eccellenze accademiche e industriali in ambito farmaceutico, tecnologico e biotecnologico ed offrire al paese una infrastruttura con una visione olistica in grado di rispondere concretamente ai bisogni clinici emergenti.
Un altro esempio di ricerca e applicazione della nanomedicina, sul panorama

[102] *progetto co-finanziato dal PR FESR 2021-2027, AZIONE 1.1.2 della Regione Emilia-Romagna*

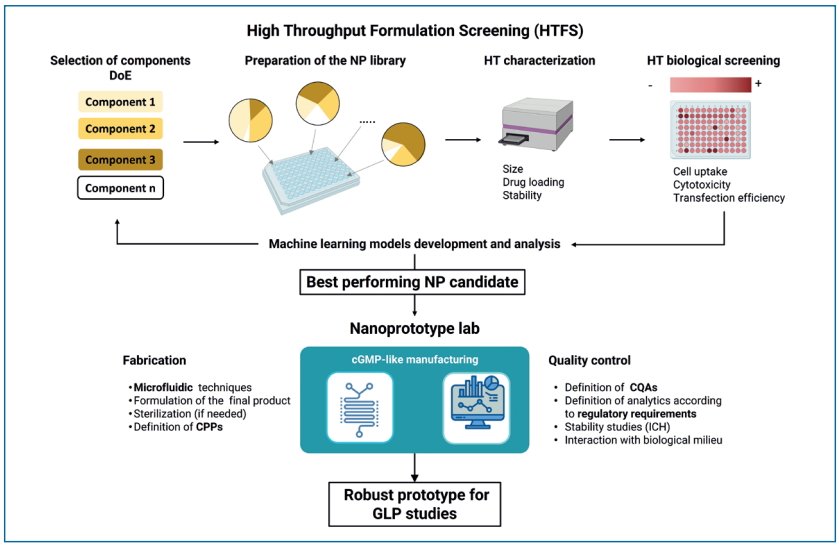


Figura 8 : Flusso delle attività di ricerca nello sviluppo di nanoparticelle (NP) per il delivery di farmaci. Lo screening "High Throughput" delle formulazioni ed approcci di Machine Learning facilitano la selezione della formulazione che offre le migliori prestazioni. Nel passaggio successivo, la fabbricazione della formulazione è realizzata in condizioni cGMP-like nel Nanoprototype lab tenendo conto delle esigenze di scalabilità e controllo di qualità fin dalle fasi iniziali del processo di sviluppo. Tale strategia garantisce che solo prototipi robusti siano valutati in studi preclinici secondo GLP.

nazionale in ambito neurologico, è il progetto NEVERMIND[103], Scopo dell'iniziativa è stato progettare e sviluppare nanovettori innovativi ingegnerizzati a partire da liposomi che potessero trasportare farmaci per controllare uno dei principali processi compromessi durante i disturbi neurologici, cioè la neuroinfiammazione e le disfunzioni microgliali associate. Il numero di persone che soffrono di disturbi cerebrali è aumentato drasticamente negli ultimi 25 anni e le terapie attuali per alcune delle malattie più gravi, come le malattie neurodegenerative e il cancro al cervello, sono solo parzialmente efficaci. Alla ricerca di terapie migliori contro l'Alzheimer e il Glioblastoma, i ricercatori stanno cercando non solo farmaci più efficaci, ma anche strategie migliori per garantire che i farmaci possano raggiungere

[103] *Il progetto è stato finanziato dalla Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica con la partecipazione di IRCCS e Università della Lombardia (si vedano i siti www.dongnocchi.it e www.frrb.it/it/progetti-finanziati-nevermind)*

il tessuto cerebrale colpito dai processi infiammatori legati alla malattia. Dopo un'accurata caratterizzazione e test di biocompatibilità, i nanovettori caricati con farmaci sono stati testati per la loro capacità di entrare nel cervello e indurre gli effetti biologici attesi in modelli in vitro complessi di BBB e in modelli in vivo specifici per la malattia.

Accanto a questi investimenti italiani, sono attive azioni europee dedicate al trasferimento tecnologico di prodotti farmaceutici basati su nanomedicine con fonti di finanziamento dedicate (EIC Pathfinder, Era4health, Euronanomed), e progetti per l'innalzamento della maturità tecnologica fino all'esecuzione di clinical trials e alla successiva immissione sul mercato.

Un aspetto fondamentale delle iniziative sia europee sia italiane è sviluppare e validare nuove soluzioni terapeutiche con una forte attenzione alla applicabilità clinica. La collaborazione tra ricerca pubblica e privata riveste un ruolo cruciale per rispondere ai requisiti di qualità e sicurezza tipici degli standard regolatori, favorendo l'adozione di buone pratiche produttive (GMP-like) fin dalle prime fasi di sviluppo e quindi una più rapida industrializzazione.

Normative

Sul piano regolatorio, in era post-pandemia Covid 19, sono ormai chiare le normative, i flussi produttivi, ed in particolare i requisiti che le agenzie regolatorie nazionali e sovranazionali richiedono per l'autorizzazione all'immissione in commercio definendo precisi attributi di qualità alle nanomedicine sia per FDA[104] che per EMA. Riguardo in particolare ai vaccini a base di mRNA e veicolati in nanomedicine sono pubblicate monografie con requisiti specifici da parte della European Pharmacopeia[105] .

[104] Si veda ad esempio il report "Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials Guidance for Industry", FDA, Aprile 2022 (www.fda.gov/media/157812/download)

[105] Si vedano i lavori del recente "working party on mRNA vaccines" promosso dalla Commissione Europea (hwww.edqm.eu/en/-/ph.-eur.-commission-establishes-a-new-working-party-on-mrna-vaccines)

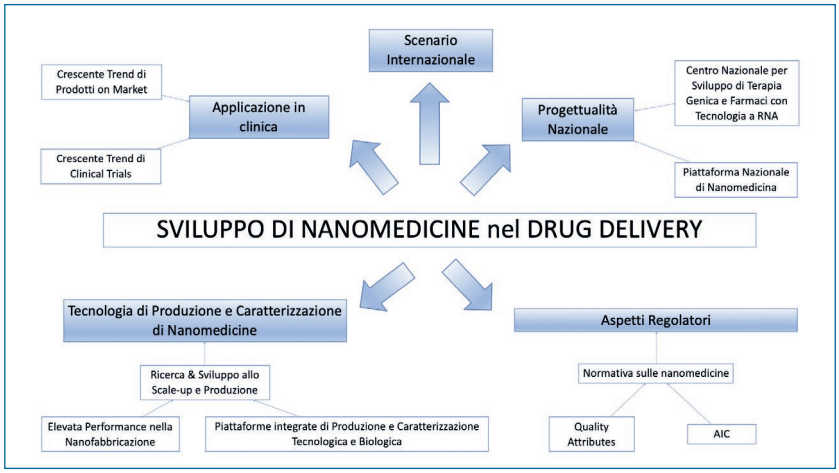


Figura 9 : Ciclo di Sviluppo delle Nanomedicine per il Delivery di Farmaci

Risorse economiche necessarie

La richiesta e la necessità di finanziamenti e del conseguente sostegno politico per lo sviluppo delle nanomedicine sono diventate sempre più urgenti, considerando il potenziale di queste tecnologie nella lotta contro patologie gravi e diffuse, come il cancro e le malattie neurodegenerative.

Tuttavia, lo sviluppo di questi trattamenti richiede investimenti significativi, stimati tra i 20 e i 100 milioni di euro, in ricerca e sviluppo, infrastrutture e collaborazioni tra settore pubblico e privato. Un adeguato sostegno politico può facilitare l'accesso a fondi, promuovere sinergie tra università e industria e garantire che le normative siano adeguate a favorire l'innovazione. Solo attraverso un impegno concertato in questi ambiti sarà possibile tradurre il potenziale delle nanomedicine in benefici concreti per la salute pubblica.

SOCI AIRI >

SOCI SOSTENITORI

BRACCO
CNR - CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE
MAPEI
PIRELLI

ORGANIZZAZIONI DI IMPRESE

FARMINDUSTRIA
FEDERCHIMICA
UNIONCAMERE

ISTITUTI FINANZIARI

INTESA SANPAOLO

ENTI PUBBLICI DI RICERCA E UNIVERSITÀ

AREA SCIENCE PARK
CENTRO NAST
CSGI
ENEA
INAIL
POLITECNICO DI TORINO - CHILAB
SCUOLA NORMALE SUPERIORE DI PISA
UNIVERSITÀ DI PISA

INDUSTRIE E CENTRI DI RICERCA

BAIC AGRO ITALIA
BIOTECNOMED
BYRON'S HOLDING
BRACCO IMAGING
BREMBO
CAMOZZI AUTOMATION
CENTRO RICERCHE FIAT
CEREAL DOCKS
CERTIMAC
CONSORZIO ITALBIOTEC
CRSLAGHI
CETMA
CIRA
COLOROBBIA CONSULTING
COMSOL
DIASORIN
DOMPÉ
ECOR INTERNATIONAL
ELETTRA SINCROTRONE TRIESTE
E.M.A
ERICSSON TELECOMUNICAZIONI
FINCANTIERI
FONDAZIONE CAVALIERI OTTOLENGHI
FONDAZIONE BRUNO KESSLER
FONDAZIONE PIEMONTE INNOVA
GEWISS
GIUSTO FARAVELLI
INNOVHUB STAZIONI SPERIMENTALI PER L'INDUSTRIA
IVECO
LFOUNDRY
MECCANO
MEMC ELECTRONIC MATERIALS - GLOBALWAFERS COMPANY

**Situazione soci aggiornata a dicembre 2024*

MENARINI SILICON BIOSYSTEMS
METTLER TOLEDO
PIRELLI TYRE
PROGEST
SAES GETTERS
SAIPEM
SMILAB
SPEA
STMICROELECTRONICS
TECNOALIMENTI SOCIETA CONSORTILE PER AZIONI
THALES ALENIA SPACE ITALIA
TODARO INDUSTRY
TXT E-TECH

START UP INNOVATIVE

AIENG
ARCHA SRL
ASSING
COSBERG
ECOR INTERNATIONAL
ENERTECH SOLUTION
EPSILON
IUVO
JONIX
KLASTER
MARITIME TECHNOLOGY CLUSTER FVG
NATIVE TO WEAR
NEXT TECHNOLOGY TECNOTESSILE SRL
NICHE SRL
NVNOVA
PLASTICA ALFA
SULTAN
TECHNETIC ITALIA

SOCIETÀ DI CONSULENZA

AYMING ITALIA
BUGNION
FI GROUP ITALIA
FINSERVICE
LUNATI & MAZZONI
SERVICE GROUP R&D
STUDIO PROMOZIONI
STUDIO TRIBUTARIO E SOCIETARIO DELOITTE
TINEXTA INNOVATION HUB

Airi promuove la ricerca industriale e l'innovazione tecnologica in Italia e in Europa.
Previsioni tecnologiche, policy, networking e tecnologie emergenti.

Scopri di più su www.airi.it

Airi
ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA INDUSTRIALE
50
1974 2024





















Isbn 978-88-98935-67-3