



*Presidenza del Consiglio dei Ministri*  
**Comitato Nazionale per la Biosicurezza,  
le Biotecnologie e le Scienze della Vita**

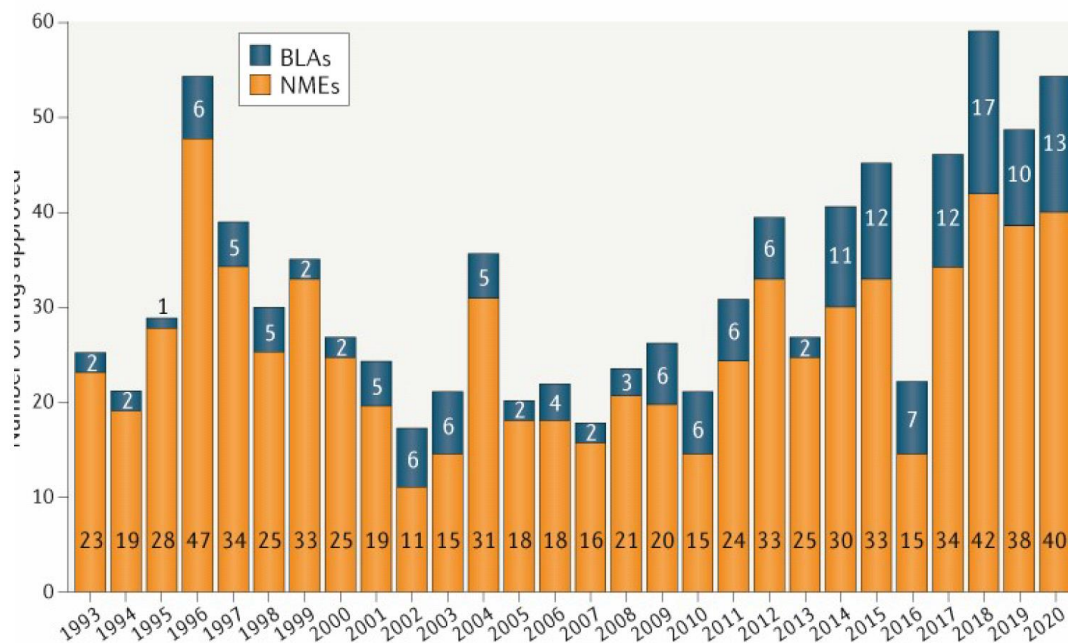
**CONCEPT PAPER PRELIMINARE SULLO STATO DELLE BIOTECNOLOGIE AVANZATE IN ITALIA**

(a cura di Andrea Lenzi, Mauro Magnani, Carlo Caltagirone, Luigi Naldini, Ferdinando Nicoletti, Giuseppe Novelli)

**Stato dell'arte**

**Le biotecnologie avanzate nello sviluppo di nuovi terapeutici**

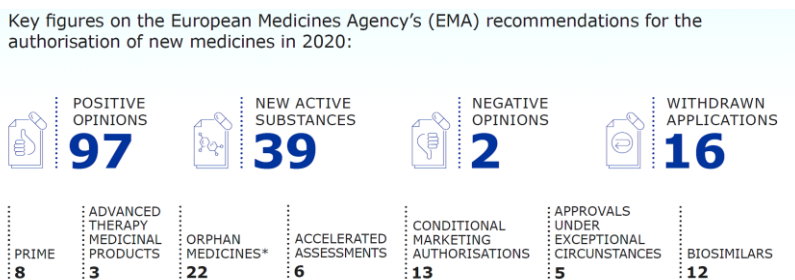
Una modalità molto semplice per misurare l'impatto delle biotecnologie avanzate sullo sviluppo di nuovi farmaci è quello di analizzare l'andamento delle approvazioni da parte delle agenzie regolatorie. Questa figura mostra il contributo dei farmaci biologici rispetto ai farmaci tradizionali approvato dal 1993 al 2020 dall'FDA. Appare interessante notare che nel periodo 1993-2000 i farmaci biologici rappresentavano il 10% dei tradizionali. Questo numero è salito al 26% tra il 2001 e il 2010 e ulteriormente al 30,5% tra il 2011 e il 2020. In pratica negli ultimi 5 anni i farmaci biologici approvati dall'FDA sono oltre il 36% dei farmaci tradizionali.



Nature Reviews | Drug Discover

Fig. 1 | **Novel FDA approvals since 1993.** Annual numbers of new molecular entities (NMEs) and biologics license applications (BLAs) approved by the FDA’s Center for Drug Evaluation and Research (CDER). See Table 1 for new approvals in 2020. Approvals by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), for products such as vaccines and gene therapies, are not included in this drug count (see Table 2). Source: FDA.

In **Europa** la situazione non si discosta significativamente. I dati riportati qui sotto documentano un ruolo importante e crescente nel settore dei farmaci orfani, e nelle terapie avanzate (tre approvazioni nell’ultimo anno) confermando lo shift dell’industria farmaceutica verso speciality drugs. Trentanove nuove sostanze sono state approvate nel 2020.



L’impatto delle approvazioni del 2020 su quelli che sono stati identificati come i potenziali blockbusters (un blockbuster è un farmaco che fa almeno 1 billion \$/year) è documentato nella figura sottostante:

# 11 potential blockbuster launches to watch in 2021

Current FDA / EMA status and 2023 sales forecast

NAME(S)	DEVELOPER(S)	INDICATION	MECHANISM OF ACTION	FDA STATUS	EMA STATUS	2023 SALES FORECAST
Nurtec ODT (rimegepant)	biobehaven	Migraine	CGRP receptor antagonist	Approved: 20/08/20	EMA submission pending	\$1.03bn
Kesimta (ofatumumab)	NOVARTIS Genmab	Multiple sclerosis	Anti-CD20 MAb	Approved: 24/08/19	CHMP decision pending	\$1.261bn
Zeposia (ozanimod)	Colson Bristol-Myers Squibb	Multiple sclerosis	S1P1 and S1P5 receptor agonist	Approved: 28/03/20	European Commission approval 27/05/20	\$1.621bn
Vafseo (vadadustat)	Akebia	Anaemia due to chronic kidney disease	HIF-PH inhibitor	Submission pending	EMA submission pending	\$1.589bn
Valrox (valoctocogene roxaparvovec)	BIOMARIN	Haemophilia A	Gene therapy	Pending FDA approval	CHMP decision pending	\$1.297bn
Jyseleca (filgotinib)	GILEAD Galapagos	Rheumatoid arthritis	JAK 1 selective inhibitor	Pending FDA approval	CHMP decision pending	\$1bn +
Rybelsus (semaglutide)	Novo Nordisk	Type 2 diabetes	GLP-1 receptor agonist	Approved: 20/08/20	European Commission approval 4/04/20	\$3.2bn
Leqvio (inclisiran)	NOVARTIS The Medicines Company	Primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia	siRNA PCSK9 inhibitor	Pending FDA approval	Pending European Commission approval	\$1.16bn
Trodelyv (sacituzumab govitecan-hziy)	Immunomedics	Metastatic triple-negative breast cancer	Trop-2-anti-body/topoisomerase inhibitor	FDA approval 22/04/20	EMA submission pending	\$1.27bn
Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)	AstraZeneca Daiichi-Sankyo	HER2-positive breast cancer	HER2-anti-body/topoisomerase inhibitor	FDA approval 20/12/19	CHMP decision pending	\$2.02bn
Liso-cel (lisocabtagene maraleucel)	Colson Bristol-Myers Squibb	Large B-cell lymphoma	CAR T-cell therapy	Pending FDA approval	CHMP decision pending	\$1bn+

Source: Cortellis

Occorre notare che tra questi 11 nuovi prodotti **circa la metà sono biologici**. Inoltre, da notare che la pipeline dei farmaci in sviluppo conta 17.737 progetti attivi nel 2020 (Informa's Annual Pharmaprojects Pharma R&D Review) con un incremento del 9.6% rispetto al 2019 che a sua volta aveva visto un incremento del 6 % sull'anno precedente.

### **Anticorpi Monoclonali Terapeutici**

Gli anticorpi monoclonali (mAbs) terapeutici (<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies/print>) sono a tutti gli effetti i più famosi e numerosi tra i farmaci biologici. Dal 1985 oltre 120 anticorpi monoclonali sono stati approvati come farmaci e la lista si allunga ogni giorno. Il più famoso di questi è Humira di AbbVie che nel solo 2018 ha fatturato \$19.94 billions. Attualmente sono disponibili diverse tecnologie per selezionare mAbs che riconoscono l'antigene target e per produrre l'anticorpo selezionato per uso clinico. L'ingegneria molecolare può essere utile per introdurre ulteriori modificazioni, inclusa la generazione di frammenti anticorpali, l'umanizzazione di anticorpi prodotti in animali, la formazione di anticorpi bifunzionali, oppure per la coniugazione del mAb a un farmaco o ad una tossina. Dal punto di vista delle tecnologie disponibili molti degli attuali anticorpi sono farmaci ricombinanti generati partendo da librerie fagiche e vengono genericamente definiti anticorpi sintetici. La stessa tecnologia può essere impiegata anche per generare proteine ricombinanti che riconoscono target specifici (<https://ccbr.utoronto.ca/toronto-recombinant-antibody-centre>).

Il meccanismo d'azione di un mAb può basarsi sulla modulazione di una risposta immune, indurre morte cellulare, oppure neutralizzare un organismo infettivo; normalmente questi risultati sono ottenuti bloccando una interazione fisiologica tra ligando e recettore oppure inducendo il reclutamento di cellule del sistema immunitario che possono uccidere la cellula target. In altri casi il mAb agisce sequestrando una citochina, un farmaco o una proteina plasmatica impedendone l'interazione con il proprio ligando.

Le indicazioni cliniche sono molto ampie per i mAbs e includono il trattamento di diverse malattie ematologiche, i tumori solidi, i disordini immunologici, le ipercolesterolemie, l'asma, l'osteoporosi, l'infiammazione dell'intestino, le infezioni (compreso il SARS-CoV-2).

### **Bioteologie Avanzate: La situazione italiana**

Il rapporto BioItaly 2020 prodotto da ENEA e Assobiotech così sintetizza la situazione:

- La fotografia delle imprese di bioteologie in Italia conferma il primato già riscontrato nelle precedenti rilevazioni, delle imprese che operano nel settore delle bioteologie applicate alla salute, che sono 344, rappresentando circa la metà delle imprese biotech italiane (49%).
- Il comparto salute genera una quota preponderante del fatturato, corrispondente a oltre 9 miliardi (75% del totale) determina la maggior parte degli investimenti complessivi in R&S (91%) ed occupa oltre il 75% degli addetti alla R&S biotech in Italia.
- Le imprese dedicate alla R&S biotech ovvero che impegnano il 75% o più dei propri costi di ricerca intra-muros in attività biotech, sono 208, di cui il 92% è a capitale italiano: un dato che evidenzia come le bioteologie abbiano aperto importanti opportunità nella fase della ricerca early-stage all'interno della filiera farmaceutica.
- Sono 375 i progetti di nuovi terapeutici allo studio in Italia da parte di imprese biotech a capitale italiano: 131 circa in fase di discovery, 171 in fase di sviluppo preclinico e 73 in sviluppo clinico (14% in Fase I, 11% in Fase II e 5% in Fase III).

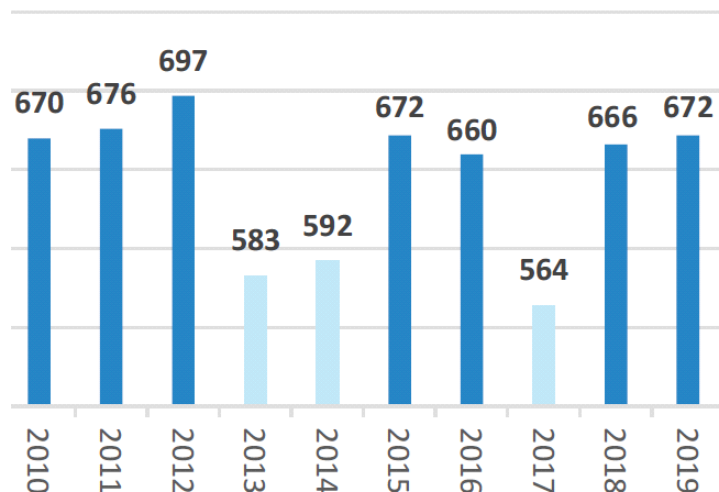
Il biotech italiano investe fortemente su quelle patologie che non trovano ancora risposte terapeutiche adeguate. L'interesse della ricerca biotech nazionale è fortemente orientato alla messa a punto di soluzioni terapeutiche per l'oncologia. Il 2019 ha visto un grande sviluppo di prodotti in sperimentazione e sviluppo anche nell'area delle malattie infettive.

Di rilievo anche l'attenzione per i prodotti diagnostici: nel complesso delle imprese biotech italiane, ben 199 sviluppano prodotti e servizi diagnostici per la salute umana. Il 92% degli investimenti totali in R&S biotech in Italia è realizzato nell'area della salute.

**Purtroppo, l'80% dell'industria delle biotecnologie in Italia è costituito da imprese di piccola e micro-dimensione. Due terzi del fatturato biotech è generato dalle imprese a capitale estero, che rappresentano appena l'11% delle imprese censite, e sono attive soprattutto nell'area della salute umana. Con un investimento totale di 7,2 miliardi di euro e un investimento di circa 160 milioni di euro per la sola area biotech il mercato nazionale del venture capital vede comunque l'Italia ancora lontana nel confronto con i principali Paesi europei.**

### **La sperimentazione clinica in Italia**

La sperimentazione clinica in Italia rimane pressoché stabile negli ultimi dieci anni (Fig.1). Di queste sperimentazioni, nell'ultimo quinquennio, la distribuzione per Fase documenta una modesta riduzione delle sperimentazioni di Fase IV (Fig.2). Le sperimentazioni cliniche in Italia rappresentano complessivamente il 19-23% di quelle europee con modeste variazioni negli anni considerati. L'80%, circa, di queste sperimentazioni è multicentrica. L'area delle neoplasie (oncologiche ed emato-oncologiche) si conferma quella con il maggior numero di studi condotti in Italia nel 2019, pari a 268 (39,9%, +0,8% sul dato 2018). Seguono le sperimentazioni effettuate nell'area delle malattie del sistema nervoso con 57 sperimentazioni (8,5%), con una diminuzione in valore assoluto di 11 studi (-1,7%), e quelle delle malattie del sistema immunitario con 46 studi (6,8%). Nel 2019, analogamente a quanto osservato negli anni precedenti, in più della metà delle sperimentazioni autorizzate, 385 su 672 (57,3%), è testato un principio attivo di natura chimica, **in 256 (38,1%) un principio attivo di natura biologica/biotecnologica, in 24 (3,6%) un ATMP e in 7 (1,0%) un principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica**. Rispetto all'anno precedente rimane, quindi, sostanzialmente invariato il trend della distribuzione degli studi per tipo di farmaco sperimentale, con un costante **lieve incremento della percentuale dei farmaci chimici e biologici/biotecnologici** (rispettivamente +0,8% e +1,2%). Sul totale di 3.234 sperimentazioni autorizzate nel quinquennio 2015-2019, 2.413 **(74,6%) sono state presentate da un promotore Profit (+1%)** e le restanti 821 (25,4 %) da un promotore no profit. Nel 2019 si arresta la tendenza in aumento della percentuale delle sperimentazioni no profit, che **segna un arretramento corposo pari al 4,1%, passando dalle 182 sperimentazioni (27,3%) autorizzate nel 2018 alle 156 (23,2%) del 2019**.



**Fig.3** Numero di sperimentazioni cliniche autorizzate dall’Autorità competente in Italia negli ultimi 10 anni ([https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1284191/19-Rapporto-OsSC\\_2020.pdf/ed29d6ae-8efa-7c84-088c-0eddd1853ee5](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1284191/19-Rapporto-OsSC_2020.pdf/ed29d6ae-8efa-7c84-088c-0eddd1853ee5))

**Sperimentazioni per anno e fase**  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234

Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672
2016	74	11,2	241	36,5	280	42,4	63	9,5	2	0,3	660
2017	79	14,0	192	34,0	246	43,6	45	8,0	2	0,4	564
2018	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666
2019	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	0	0,0	672
<b>Totale</b>	<b>385</b>	<b>11,9</b>	<b>1.142</b>	<b>35,3</b>	<b>1.423</b>	<b>44,0</b>	<b>272</b>	<b>8,4</b>	<b>12</b>	<b>0,4</b>	<b>3.234</b>

\* In questa e tutte le tabelle successive l’ intestazione Fase I comprende anche le fasi I-II e I-III e l’ intestazione Fase II comprende anche le fasi II-III.

\*\* Bioeq/Biod: studi di bioequivalenza/biodisponibilità.

**Fig. 4** Sperimentazioni per anno e fase autorizzate nel quinquennio

Nel 2019 si conferma il trend in aumento degli ultimi anni delle **sperimentazioni in malattie rare**, che passano dal 25,5% del 2017 al 31,5% del 2018 e al **32,1% del totale nel 2019**. **L’8,3% di queste sperimentazioni riguarda i farmaci ATMPs**

**Una malattia si definisce “rara”** quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita. In Unione Europea la soglia è fissata allo 0,05% della

popolazione, ovvero 5 casi su 10.000 persone. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000, ma è un numero destinato a crescere con l'avanzare della scienza e in particolare con i progressi della ricerca genetica.

### **I prodotti medicinali di terapia avanzata (ATMPs)**

I prodotti medicinali di terapia avanzata (ATMP; Advanced Therapy Medicinal Products) rappresentano una categoria altamente innovativa di farmaci sia per la loro configurazione (geni e cellule, geneticamente modificate o no) che per la loro attività (trasferimento o editing di informazioni genetiche che trattano la malattia alla sua radice, manipolazione di cellule che permettono di catturare a scopo terapeutico processi biologici come la difesa immunitaria e la rigenerazione dei tessuti). Tipicamente producono sostanziali e duraturi effetti terapeutici fino alla "cura" di patologie gravi o letali per cui non vi siano alternative terapeutiche efficaci. Inizialmente sviluppate soprattutto per malattie rare ed orfane, si sono poi estese al trattamento dei tumori, come nel caso delle CAR-T.

Dalle peculiarità delle ATMP derivano molteplici sfide ed opportunità riassunte qui di seguito e che possono essere raccolte promuovendo la selezione e crescita sul territorio nazionale di Centri di eccellenza per la ricerca e sviluppo clinico delle terapie avanzate, come sarà ripreso anche nelle proposte finali.

- **Complessità della formulazione.** Alcune ATMP sono costituite da virus modificati per il trasferimento genico e, nel caso delle terapie cellulari, da cellule isolate dal paziente e coltivate e geneticamente modificate attraverso processi che durano da qualche giorno a 2 settimane. Nel secondo caso il farmaco è il risultato di un processo produttivo personalizzato (rispetto al materiale cellulare di partenza) che coinvolge anche il sito di raccolta delle cellule e della loro successiva somministrazione (può essere lo stesso o diverso).
- **Sorveglianza e gestione tempestiva di complicanze.** Per alcune ATMP (CAR-T) è frequente e spesso legato al beneficio terapeutico lo sviluppo di complicanze gravi che richiedono un tempestivo ricovero e una attenta gestione in terapia intensiva. Le aziende farmaceutiche esigono la garanzia di gestione adeguata di queste complicanze per ammettere un Centro clinico alla somministrazione dell'ATMP. Queste garanzie possono comportare che un Centro clinico mantenga sempre disponibile alcuni letti di terapia intensiva per il tempestivo trattamento della complicanza e/o che il paziente trattato pur se in buone condizioni vengano trattenuto presso la struttura ospedaliera onde intercettare prima possibile la complicanza.
- Si crea dunque una **compartecipazione della struttura clinica alla produzione e somministrazione del farmaco** che non si è mai avuta con i farmaci convenzionali e che richiede adeguato ed avanzato expertise. Pertanto, solo alcuni **Centri Clinici specializzati per Terapie Avanzate (CCTA)** possono accedervi. È quindi importante promuovere la *selezione e continuo adeguamento di alcuni CCTA* per offrire all'utenza nazionale accesso equo e fruibile alle nuove ATMP, evitando "turismi sanitari" inter- o intra-nazionali ma anche ribilanciando la rete ospedaliera verso una gerarchia di strutture più o meno attrezzate per gestire terapie complesse.
- Dovrà poi essere promossa una **Formazione avanzata della classe medica e delle professioni sanitarie coinvolte**, creando opportunità occupazionali per *nuovi ruoli specialistici di physician-scientist* (medico-ricercatore con una preparazione approfondita sulla biologia/farmacologia delle terapie avanzate), *farmacista-biotecnologo* (con esperienza sui processi produttivi delle ATMP), *infermieri di ricerca e personale sanitario addestrato all'impiego di ATMP*. I CCTA possono essere

catalizzatori di questa attività di formazione, specie se collegati ad Università e Istituti di Ricerca. Anche le aziende produttrici delle ATMP che hanno interesse a garantire la performance del centro clinico potranno contribuire alle attività di addestramento.

- **Innovazione.** Considerando che molte ATMP sono farmaci innovativi first-in-class e tutti ancora nelle fasi precoci dall'immissione sul mercato o sotto registrazione condizionata o in corso di sperimentazione, i CCTA potranno partecipare ad un inedito **co-sviluppo pre/post-market del farmaco**, tanto più quanto il Centro sarà dotato di capacità di ricerca avanzate. Da una attiva partecipazione del Centro Clinico potrà scaturire non solo l'identificazione di fattori promuoventi o inibenti l'attività terapeutica e le sue complicazioni, l'ottimizzazione della somministrazione anche in combinazione con altre terapie ma anche l'eventuale generazione di IP se si saranno create le condizioni contrattuali per la compartecipazione del Centro al disegno e gestione dei trials.
- Una efficace **filiera produttiva e di somministrazione** da parte dell'industria dovrà prevedere hub centralizzati (nazionali o continentali) di produzione degli starting materials (ad esempio il vettore) ed una rete che porti la manipolazione cellulare il più vicino possibile al CCTA che quindi potrebbe ospitare anche una sede distaccata dell'azienda o operare in franchising. Quanto più il processo produttivo verrà standardizzato, adattato ad un sistema chiuso (quindi operabile anche in ambienti non classificati per produzione farmaceutica) e ridotto nei tempi e volumi, tanto più sarà fattibile uno spostamento e moltiplicazione verso la periferia utilizzatrice delle ultime fasi di produzione dell'ATMP, con maggiore diffusione, fruibilità e risparmio dei costi
- **Cell Factories per ATMP.** È auspicabile che in almeno alcuni dei Centri di Ricerca e Clinica più avanzati vengano create vere e proprie cell factories per la produzione autonoma di ATMP da avviare alla sperimentazione clinica. Il ruolo di queste cell factories indipendenti o accademiche non dovrebbe essere – almeno come scopo principale - la concorrenza con la filiera industriale per produrre ATMP già sul mercato ma a costi calmierati, come proposto in precedenza. Infatti, l'industria farmaceutica garantisce qualità e standard verosimilmente superiori a quelli di una cell factory accademica. La scelta tra la somministrazione di un prodotto registrato ed uno "indipendente" risulterebbe poi problematica anche sotto gli aspetti etici e regolatori. Obiettivo principale di queste cell factories sarebbe invece l'innovazione creando opportunità di traslazione clinica a costi sostenibili di linee di ricerca nate in ambito accademico associata alla protezione e valorizzazione della IP generata e al trasferimento tecnologico. La dotazione di questi CCTA selezionati comprenderebbe: una struttura avanzata di ricerca e sviluppo, una cell factory o struttura adeguata a condurre alcune o tutte le fasi del processo di produzione di ATMP, un Centro Clinico attrezzato per la conduzione di sperimentazioni cliniche di ATMP in fase I/II, competenze in business development e IP protection. Solo dalla compresenza di tutte queste valenze l'innovazione nata dalla ricerca potrà alimentare una efficace traslazione clinica. Un ulteriore ruolo di queste cell factories potrebbe essere lo sviluppo di ATMP per malattie rare. Infatti, gli alti costi di sviluppo e produzione delle ATMP tendono a inibire l'interesse dell'industria farmaceutica alla loro applicazione a patologie rare od orfane con modeste prospettive di mercato.
- **Hubs per la ricerca e sviluppo delle ATMP.** Per facilitare la nascita, lo sviluppo e l'accesso a nuove ATMP sul territorio nazionale si dovrebbe promuovere la nascita intorno ai CCTA integrati con Università e Centri di Ricerca di una cintura di small biotech innovative, creando un bacino che accolga ricerca applicata in campo biofarmacologico che si valga dei talenti disponibili ed offra opportunità di impiego alle nuove leve formatesi in questi Centri e nelle Università. Andrebbe anche promosso lo sviluppo di incubatori per queste aziende ove l'intervento pubblico e privato possa

agevolare le condizioni per sviluppare ricerca e trasferimento tecnologico dalle Università e Enti di Ricerca. Solo attraverso questi facilitatori una startup innovativa può convertirsi in tempi rapidi dallo stadio germinale ad uno vero spin-off che allarghi la sua azione gestendo ricerca e sviluppo proprietario ed indipendente e generando occupazione. Questo salto di operatività richiede finanziamenti di ordine superiori a quello di un seed e la disponibilità di una rete di CRO/CMO (Contract Research/Manufacturing Organization) cui affidare via contratto parte delle attività di ricerca e sviluppo. In assenza di questi elementi (spin-off, incubatori) il destino dell'innovazione prodotta nelle strutture di ricerca traslazionale è, nel migliore dei casi in cui la relativa IP sia stata protetta, un accordo di licenza ed eventualmente di servizio con un attore industriale che ne controllerà ed attuerà lo sviluppo e godrà gran parte dell'indotto economico. La mancanza di dati clinici proprietari anche solo preliminari all'atto di stipula di una licenza ne determinerà un ridotto valore economico ed un alto rischio di sviluppo, riducendo quindi sensibilmente il ritorno immediato e futuro per l'Ente di ricerca. Il lancio di una start-up partecipata e finalizzata allo sviluppo della tecnologia e alla sua iniziale sperimentazione clinica offre invece ai ricercatori/inventori un posto nella cabina di regia ed un maggiore potenziale ritorno economico all'Ente di Ricerca e agli inventori nel caso di risultati promettenti che portino ad una acquisizione/ricapitalizzazione della società. Per promuovere questa dinamica dovranno però anche essere adeguati gli aspetti legali a tutela dell'attività imprenditoriale dei ricercatori e docenti nei confronti degli Enti Universitari e di Ricerca.

#### **ATMP in Italia**

**Al 30 dicembre 2020 almeno dieci ATMP erano state approvate dall'EMA e 5 di queste sono entrate sul mercato italiano (Holoclar<sup>®</sup>, Strimvelis<sup>®</sup>, Alofisel<sup>®</sup>, Kimriah<sup>®</sup>, Yescarta<sup>®</sup> e Libmeldy<sup>®</sup>) (one tissue therapy, two gene therapy, 3 cell therapies). Il tempo per ottenere il rimborso in Italia varia da 4 mesi a 2 anni. 3 terapie (Strimvelis<sup>®</sup>, Kimriah<sup>®</sup> and Yescarta<sup>®</sup>) hanno ottenuto lo status di farmaco innovativo da AIFA (60%). 4 su 5 sono rimborsate attraverso specifici accordi (2 payment at results and 2 payment by results). **Interessante notare che 4 di queste ATMP sono state sviluppate in Italia: Strimvelis (Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ che contiene cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'ADA umana), Zalmoxis ( allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor ( $\Delta$ LNNGFR) and the herpes simplex I virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2 ritirato dal commercio) Holoclar ( Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells) e Libmeldy (autologous CD34+ cell enriched population that contains hematopoietic stem and progenitor cells (HSPC) transduced ex vivo using a lentiviral vector encoding the human arylsulfatase-A (ARSA) gene), conquistando così una posizione di leadership.****

#### **Altre biotecnologie innovative**

Tra le tecnologie innovative è possibile annoverare le neurotecnologie, che, da definizione, derivano dall'impiego di tecnologie biologiche, meccaniche ed informatiche per studiare il funzionamento del sistema nervoso e curare patologie neurologiche ed hanno una loro potenziale applicazione in diversi ambiti biomedici su temi quali le diagnosi precoci, la prevenzione e i trattamenti/riabilitazioni per situazioni evolutive legate a malattie oppure all'invecchiamento.

In tale contesto, lo studio del sistema nervoso a diversi livelli, dai geni ai neuroni fino ai meccanismi comportamentali e cognitivi, in condizioni sia normali che patologiche, richiede contributi dall'informatica, dalla robotica, dalla neuroinformatica, dalle scienze cognitive e dalle micro- e nano-

tecnologie. Lo scopo è quello di sviluppare metodi analitici e sperimentali per studiare popolazioni di neuroni e il cervello umano con scopi diagnostici, nuovi dispositivi e tecniche di analisi per la neurofarmacologia, nuove tecnologie assistive e riabilitative, basate su interfacce neurali e interfacce uomo-macchina avanzate e sistemi artificiali in grado di emulare funzionalità sensoriali, motorie e cognitive del cervello.

Tra i possibili campi applicativi di tali tecnologie è possibile citare lo sviluppo di nuovi strumenti per la diagnosi e il trattamento di lesioni cerebrali, e di dispositivi in grado di modulare l'attività neurale, la progettazione di protesi neurali, interfacce cervello-macchina (Brain Computer Interface, BCI) e modalità di interazione bio-ibride e la realizzazione di sistemi di elaborazione dell'informazione biomimetici.

Ad esempio, le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (non-invasive brain stimulation, NIBS) hanno guadagnato sempre maggiore popolarità tra ricercatori e clinici allo scopo di indurre cambiamenti nell'attività cerebrale e modificare le risposte comportamentali dei partecipanti. Le NIBS includono la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione elettrica (tES), che è ulteriormente suddivisa a seconda della modalità con cui la corrente viene somministrata, ovvero continua (stimolazione transcranica a corrente continua, tDCS), alternata (stimolazione transcranica a corrente alternata, tACS) o random (stimolazione transcranica random noise, tRNS). Le NIBS sono ampiamente utilizzate in ambito di ricerca, allo scopo di indagare lo stato funzionale dei sistemi cerebrali, tracciare una relazione causale tra il funzionamento di un'area o un insieme di aree cerebrali e l'esecuzione di un compito, approfondire la connettività funzionale tra aree cerebrali e inducendo cambiamenti comportamentali modulando la plasticità neurale.

La Brain Computer Interface, invece, è un mezzo di comunicazione diretto tra un cervello (o più in generale parti funzionali del sistema nervoso centrale) e un dispositivo esterno quale ad esempio un computer. La BCI è attualmente oggetto di sviluppo e di validazione in esperimenti clinici con due differenti applicazioni. La prima riguarda l'Assistive Technology, che supporta la comunicazione e il controllo dell'ambiente domestico da parte di persone con importanti invalidità fisiche, mentre la seconda è finalizzata al potenziamento e al supporto di esercizi riabilitativi motori e cognitivi. Tuttavia, la BCI è stata applicata, a livello sperimentale, anche in contesti non clinici, compresi quelli militari, con lo scopo di realizzare interfacce di collegamento neurale diretto tra uomo e macchina che permettano al cervello di inviare istruzioni a sistemi informatizzati complessi, senza ausilio di consolle o di ulteriori attrezzature.

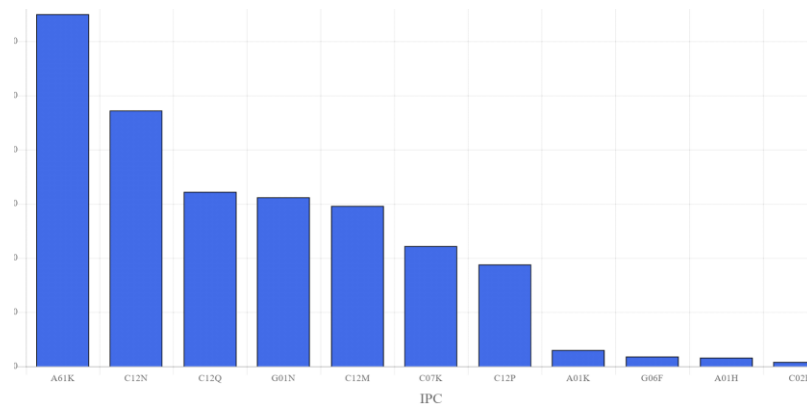
Anche in tale ambito si ritiene quindi che sia necessario attivare delle piattaforme con la possibilità di affrontare con maggiore agilità e anche con maggior competenza le problematiche relative alle neurotecnologie.

## **OPPORTUNITA'**

- **L'intensità di ricerca** del settore biotech è significativamente superiore a quella rilevata per l'industria italiana nel suo complesso. Gli investimenti in R&S biotech sostenuti dal comparto costituiscono il 3,4% degli investimenti in R&S sostenuti dall'intero sistema produttivo nazionale, pur rappresentando le imprese biotech solo lo 0,02% del totale delle imprese italiane. Altrettanto ampio il divario registrato per la quota di addetti alla R&S sul totale degli addetti

sempre rispetto alle attività manifatturiere: - circa 7 volte per le imprese biotech in genere. Ben 344, circa la metà delle imprese biotech in Italia, sono attive nel settore della salute, prospettando innovative soluzioni in campo medico e farmaceutico. Biofarmaci, diagnostici, vaccini: sono questi i tre macro ambiti di applicazione delle biotecnologie nel settore della salute, che mettono a disposizione straordinari e innovativi strumenti di trattamento, cura e prevenzione.

- **Una produzione scientifica** che si colloca nel primo decile a livello mondiale segnalando una produttività estremamente elevata dei ricercatori italiani (The European House - Ambrosetti, 2019)
- **Un importante portafoglio di brevetti depositati da enti pubblici di ricerca nel settore delle scienze della vita.** Dal 2009 al 2016 presso l'ufficio Italiano Brevetti e Marchi sono state depositate mediamente 118 domande di brevetto per anno nel settore biotecnologico (<http://www.uibm.gov.it/biotech/statistiche.html>) prevalentemente da Università ed Enti pubblici di ricerca (<http://patiris.uibm.gov.it/home>). Nel 2018 (ultimi dati disponibili) le domande sono state **133** con un aumento del 7,5% sull'anno precedente. Le applicazioni sono prevalentemente per uso sanitario e farmaceutico. In particolare nei settori tecnologici e nella misura sotto riportata:



- **A61K** (Preparazioni per uso medico)
- **C12N** (Microorganismi, enzimi e relative preparazioni)
- **C12Q** (Processi di misurazione o test che utilizzano enzimi, acidi nucleici o microorganismi)
- **G01N** (Analisi dei materiali per la determinazione delle proprietà chimiche o fisiche)
- **C12M** (Apparati per enzimologia o microbiologia)
- **C07K** (Peptidi)
- **C12P** (Fermentazione o processi che utilizzano enzimi per la sintesi di determinati composti chimici o composizioni, o per la separazione di isomeri ottici da una miscela racemica)

**Fig.5 Domande di brevetto depositate in Italia dal 2008 al 2018 nel settore biotecnologie per settore tecnologico.**

## CRITICITA'

La situazione italiana in sintesi (con potenziale riferimento allo sviluppo delle terapie avanzate)

- **Un ridotto numero di addetti alla ricerca (5,5 ricercatori ogni 1000 occupati contro i quasi 9 della media OCSE)**
- **Una spesa in R&D molto al di sotto dei Paesi più sviluppati (1,4% del PIL, un punto in meno della media OCSE)**
- **Un numero elevato di micro e piccole imprese**
- **Le imprese che generano la maggior parte del fatturato biotech in Italia sono a capitale estero**
- **Il VC in Italia è ampiamente sottodimensionato rispetto ad altri paesi**
- **Il sistema pubblico della ricerca italiana nelle Life Sciences è molto competitivo ma con modeste capacità di valorizzazione**

Una analisi dettagliata è stata presentata di recente nel rapporto 2020- BioinItaly Report

([https://assobiotec.federchimica.it/docs/default-source/biotecnologie/report-2018/2020---bioinitaly-report.pdf?sfvrsn=55644c30\\_8](https://assobiotec.federchimica.it/docs/default-source/biotecnologie/report-2018/2020---bioinitaly-report.pdf?sfvrsn=55644c30_8)) e non viene qui ripresa.

Oltre a questi aspetti strutturali del Paese ce ne sono diversi specifici:

- **Centri Clinici per sperimentazioni di Fase 1.** Sulla base dell'Autocertificate, ai sensi della Determina AIFA n. 809/2015, l'elenco conta n. 81 strutture distribuite prevalentemente nelle regioni del Nord Italia ([http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2019\\_07\\_11\\_Elenco-Strutture-Fasel.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2019_07_11_Elenco-Strutture-Fasel.pdf)). Le autorizzazioni concesse nel 2019 per studi di Fase 1-2 sono 74. **Le ATIMPs per tutte le fasi sono 24 e rappresentano solo il 3.6 % di tutte le autorizzazioni del 2019.** Di queste 18 sono nell'area delle malattie rare. La maggior parte delle autorizzazioni come area terapeutica riguarda le neoplasie (39,9 %). Delle 639 autorizzazioni rilasciate nel 2019, 213 (30,7%) avevano ricevuto un Scientific Advice da parte di EMA od AIFA. Purtroppo di queste solo 8 (3,6% del totale dei SA, erano di Fase 1. ([https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1284191/19-Rapporto-OsSC\\_2020.pdf/ed29d6ae-8efa-7c84-088c-0eddd1853ee5](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1284191/19-Rapporto-OsSC_2020.pdf/ed29d6ae-8efa-7c84-088c-0eddd1853ee5)).
- **Una nuova interfaccia tra la ricerca di base e nuove terapie**  
Molti Paesi hanno implementato nel tempo un sistema integrato di interfaccia tra la ricerca di base ed il trasferimento tecnologico ([https://www.ambrosetti.eu/wp-content/uploads/TR\\_LiS\\_2018\\_low.pdf](https://www.ambrosetti.eu/wp-content/uploads/TR_LiS_2018_low.pdf)). Nell'area delle life sciences questo approccio ha portato anche allo sviluppo di nuove terapie attraverso la costituzione di centri di scienza traslazionale. In pratica viene favorita la transizione tra la scoperta di laboratorio e un nuovo prodotto diagnostico e/o terapeutico. Il primo di questi istituti è stato lanciato negli USA nel gennaio 2005 presso la Penn (Institute for Translational Medicine and Therapeutics, ITMAT) (<http://www.itmat.upenn.edu/about.html>) ma già nel 2006 è stato costituito il National Center for Advancing Translational Science (<https://ncats.nih.gov/>) che attraverso un programma di finanziamenti dedicati (Clinical & Translational Science Awards Program) (<https://ncats.nih.gov/ctsa>) gestisce una rete di oltre 60 istituzioni in 31 stati USA.

- **Strumenti per superare le barriere che limitano o rallentano lo sviluppo di nuove terapie avanzate alla clinica.**
  - Strutture avanzate (incluse Cell Factories) per la produzione di lotti clinici e preclinici di farmaci innovativi. Il nostro Paese dispone di limitate capacità per la produzione di farmaci innovativi sia nell'area delle ATMP che nell'area delle proteine ricombinanti, di anticorpi monoclonali e loro derivati per i quantitativi necessari alle sperimentazioni cliniche. Queste strutture potrebbero essere sia pubbliche/accademiche sia private ma dovrebbero essere messe in rete con i Centri Clinici di eccellenza ed i Centri di ricerca. Dovrebbero essere approvate per la produzione GMP da parte dell'AIFA e disporre delle competenze necessarie per fornire i drug products per le sperimentazioni cliniche in tempi rapidi
  - Piattaforme innovative di discovery di nuove molecole biologiche ricombinanti. L'esempio che meglio illustra questo concetto è rappresentato dalla piattaforma di Toronto per generare anticorpi sintetici e altre proteine da utilizzarsi in ricerca e terapia partendo da librerie che forniscono prodotti biologici (leads) che saranno ulteriormente ingegnerizzati. In pratica, in un singolo centro si trovano tutte le competenze di screening, isolamento ingegnerizzazione, produzione e caratterizzazione di nuovi anticorpi sintetici ricombinanti. Tali iniziative potrebbero coordinare anche reti di Spin off e/o Startup accademici in ambito sanitario.
  - Strutture avanzate in grado di predire la tossicità ed efficacia di nuovi leads. Circa l'80% dei nuovi farmaci falliscono durante il loro sviluppo clinico e di questi circa il 30 fallisce per ragioni di tossicità. Lo sviluppo di nuove terapie pertanto utilizza ampiamente tutti i sistemi bioinformatici disponibili, AI e accede a tutti i database di molecole tradizionali per predirne tossicità ed efficacia. Queste attività saranno poi confermate in studi su tissue arrays e su organoidi in grado di meglio riprodurre le condizioni fisiologiche nelle quali il nuovo principio attivo agirà. In altre parole, si tratta di una nuova tossicologia che potrebbe essere a servizio di tutta la rete dei centri traslazionali.
  - Riduzione del rischio nello sviluppo di un nuovo terapeutico. Gli studi clinici sono particolarmente lunghi e costosi per tale ragione appare indispensabile una attività di de-risking che parta da un corretto disegno preclinico fino alla raccolta di tutti i dati in maniera corretta per successive valutazioni da parte delle autorità regolatorie sia in fase di autorizzazione alla sperimentazione clinica che successivamente alla conclusione di eventuali trials clinici. Queste attività saranno fornite da una rete di consulenti esperti in GCP e GLP. Inoltre, saranno forniti accessi preferenziali a stabilimenti di ricerca preclinica per quanto necessario.
  - Una ricerca clinica efficace. La ricerca clinica necessita di condizioni infrastrutturali, capacità di interazione con le autorità regolatorie, risorse adeguate ma anche una esperienza diretta. Sarà necessario formare gli sperimentatori clinici, ottimizzare le attività di arruolamento dei pazienti, di accountability dei ricercatori clinici e di familiarità con le procedure regolatorie. Se un trial non riesce ad arruolare nei tempi previsti i pazienti necessari molto spesso si traduce in un fallimento. La rete degli IRCCS potrebbe rappresentare un fattore chiave in questo processo ma vanno identificati e promossi ulteriormente quelli dotati di una

struttura integrata con Università e Centri di Ricerca in grado di promuovere uno sviluppo efficace e garantire la valorizzazione dei prodotti della ricerca.

- Collaborazione e partecipazione. Occorre superare la logica del singolo ricercatore e del singolo centro. Un reale progresso delle attività traslazionali nel nostro Paese potrà avvenire solo se sarà attivata una reale rete di infrastrutture e collaborazioni dove, promossa da una infrastruttura dedicata all'attività traslazionale, sarà possibile collaborare con esperti di tutte le discipline, avere accesso a servizi unici, interagire con le organizzazioni dei Pazienti, incontrare possibili investitori e confrontarsi con esperti nei processi regolatori e etici che sono fondamentali nello sviluppo di nuove terapie. A tale fine dovranno essere costituiti sia Centri di Eccellenza di ricerca e Sviluppo Clinico Integrati sia un **organismo nazionale** capace di coordinare i centri di ricerca traslazionali del Paese e contemporaneamente capace di fornire accesso a tutte quelle attività, in parte sopra elencate, che sono necessarie per il raggiungimento dell'obiettivo.

## PROPOSTE

- **ISTITUZIONE DEL National Center for Advancing Translational Science per l'area biomedica con il compito di:**
  - Favorire la costituzione di centri/dipartimenti di Scienza Traslazionale negli atenei e centri di ricerca con attività nell'ambito delle life sciences
  - Attivare un finanziamento annuale a supporto di tali centri gestito centralmente, che possa erogare risorse (grants) senza una call pre-determinata ma sempre aperta, per attività di ricerca e per contratti con strutture cliniche presso gli IRCCS, altre strutture pubbliche o private purché autorizzate alle sperimentazioni di Fase 1-2. Saranno inoltre disponibili voucher per coprire i costi di produzione di lotti clinici, per contratti con i centri clinici autorizzati alle fasi 1-2, costi di attività di CRO. Il budget iniziale sarà di 50 MI € (150 MI€ per il primo triennio) e incrementato annualmente in base alla capacità di spesa ed ai risultati raggiunti
  - Attivare programmi di formazione degli sperimentatori clinici in collaborazione con la rete degli IRCCS e Ministero della Salute
  - Attivare azioni e identificare una rete di competenze (risorse umane) necessarie alle azioni di de-risking delle sperimentazioni cliniche sulle terapie avanzate
  - Favorire l'incontro tra i TTO accademici e quelli presso le strutture pubbliche di ricerca, gli inventori/sperimentatori, e fondi di Venture Capital in collaborazione con la rete dei Cluster nazionali
  - Gestire un fondo per co-investire insieme a privati sui progetti che presentano le più elevate probabilità di successo. L'investimento sarà in equity. Il fondo avrà una dotazione fino ad un massimo di 150 MI € in 5 anni, disponibili i primi 30ML € al primo

anno e gli altri nella misura degli investimenti effettuati. Il fondo non potrà investire in altri fondi ma potrà investire insieme ad altri fondi e/o privati.

- **FAVORIRE LE SPERIMENTAZIONI IN PARTICOLARE DI ATMP, FACILITARE LE PROCEDURE DI SCIENTIFIC ADVICE E CREARE LE CONDIZIONI ED UN FONDO PER RENDERLE GRATUITE PER PMI E ISTITUZIONI NO\_PROFIT ED ENTI PUBBLICI DI RICERCA.**
  - Discutere con AIFA la possibilità di favorire le attività di Scientific Advice a costi limitati; Chiedere al Governo l'istituzione di un fondo per coprire i costi di tale attività a favore di PMI, Start-up e Spin off accademici, istituzioni pubbliche e private no-profit
  - Recensire e mettere in rete tutte le strutture cliniche presenti presso gli IRCCS e altri centri autorizzati per studi di Fase 1-2 di ATMP e farmaci biologici. Identificare quelli già meglio strutturati dal punto di vista dell'integrazione delle competenze con Università e Istituti di Ricerca e promuoverne ulteriormente il ruolo di catalizzatori della ricerca traslazionale e clinica con terapie avanzate, dotandoli di strutture avanzate/cell factories proprie.
- **ATTIVARE Piattaforme innovative di discovery**
  - Le aree tecnologiche di interesse sono quelle relative agli mAbs e loro derivati ingegnerizzati, frammenti, bi-specifici, coniugati. Inoltre, tutte le proteine ricombinanti che svolgono un possibile ruolo terapeutico.
  - La seconda piattaforma riguarda le terapie cellulari. Le terapie cellulari sono attualmente suddivise in due grandi segmenti quelle basate su stem cells e quelle non-stem cells. Quelle tra le stem cells sono prevalentemente riferibili ai trattamenti derivati da stem cells ematopoietiche (HSC). Ci sono 8 prodotti approvati da FDA che derivano da staminali ematopoietiche da sangue di cordone. Molte delle applicazioni sono in area oncologica e la pipeline di cancer-targeting cell therapies è rapidamente passata dalle 753 nel 2018 alle 1.011 del 2019. Tra le terapie cellulari non derivate da HSC abbiamo Provenge® (modified dendritic cells of the immune system) e ChondroCelect® e MACI® (modified cartilage-derived chondrocytes).
  - La terza piattaforma riguarda le terapie geniche. Attualmente l'FDA ha ricevuto oltre 900 domande per IND (Investigational New Drug) che riguardano prodotti di terapia genica e grazie alla disponibilità di nuovi vettori virali le terapie geniche stanno diventando una opzione estremamente importante per molti pazienti. Molte delle applicazioni prevedono l'uso di vettori virali adeno-associati (AAV). Il settore è molto affollato e si contano attualmente oltre 50 aziende e altre istituzioni che stanno sviluppando terapie geniche basate su AAV. Altri vettori virali per gene delivery sono basati su herpes simplex, e retroviruses compresi i lentiviruses (LVs) come in Italia.

## **I rischi per il nostro Paese**

Recentemente le attività imprenditoriali nate nel nostro Paese che hanno avuto successo stanno diventando attraenti per operatori internazionali e sempre meno accessibili allo sviluppo di progetti nazionali attorno ai quali sono nate. Gli esempi più recenti riguardano le acquisizioni di Catalent del centro di Anagni di Bristol-Myers Squibb's biologics, sterile, and oral solid dose product manufacturing and packaging facility e l'acquisizione di MolMed da parte della giapponese AGC (entrambe nel 2020). Queste acquisizioni dovrebbero renderci orgogliosi ma al tempo stesso sarebbe importante che il nostro Paese non diventasse solo un "produttore" di principi attivi e farmaci ma che valorizzasse appieno anche le capacità inventive dei ricercatori italiani che sino ad ora hanno avuto limitate disponibilità di intraprendere un robusto percorso che parte dalla discovery e termina con l'approvazione della terapia. Se le condizioni necessarie per lo sviluppo di questo percorso saranno implementate l'Italia potrà diventare uno dei luoghi più innovativi del nostro continente.