

Tendenze

nuove

n. 1 - 2019

Materiali di lavoro
su sanità e salute
della Fondazione
Smith Kline

Digital Health, Digital Therapy

**Tendenze Nuove
della Ricerca e della Sanità**

**Applicazioni dell'Intelligenza Artificiale
ai processi di Ricerca & Sviluppo
preclinico del farmaco**

**Un nuovo ecosistema per la salute
delle persone con malattia cronica**

*Il caso dell'asma e della
BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva*

**XVIII Conferenza Nazionale sulla Farmaceutica
Le nuove frontiere della negoziazione
dei farmaci in Italia**

**Modello di analisi dell'*insight*: l'importanza
dell'ascolto attivo di medici e pazienti**

**Relazioni pericolose: lavoro e tecnologia
nel XXI secolo. Una riflessione etica**

Tecnologia per il Lavoro

Tendenze nuove

Rivista semestrale online

Issn: 2239-2378

Direttore Responsabile

Giuseppe Recchia

Comitato Editoriale

Alfredo Cesario, Lucio Da Ros, Alberto Malva,
Francesca Maria Quaglia

Comitato Scientifico

Elio Borgonovi, Ovidio Brignoli, Sebastiano Filetti,
Cristina Masella, Francesco Scaglione,
Antonio G. Spagnolo, Giuseppe Turchetti,
Mauro Zamboni

Direzione e Redazione

Fondazione Smith Kline
Via A. Fleming 2, 37135 Verona - Italia
Tel. ++39 045.505199
www.fsk.it - info@fsk.it

Tendenze Nuove

www.tendenzenuove.it

Personalità giuridica riconosciuta
(D.P.R. 917 del 9. 9. 1982)

Registrazione al Tribunale di Bologna
numero 7150 del 14-08-2001

Per le opere presenti in questo sito si sono assolti
gli obblighi dalla normativa sul diritto d'autore
http://www.mulino.it/legale/dl72_04.htm
e sui diritti connessi

<http://www.tendenzenuove.mulino.it/main/info>

Per collaborare alla rivista

“Tendenze nuove” pubblica articoli inviati
alla Redazione info@fsk.it sia su invito
del Comitato Editoriale che spontaneamente.
Il contenuto degli articoli dovrà essere coerente
con le finalità e la missione di Fondazione Smith Kline

Editore

Passoni Editore srl
Via Boscovich 61, 20124 Milano
Tel. (+39) 02 2022941 - Fax (+39) 02 29513121
info@passonieditore.it

Tendenze *nuove*

n° 1 anno 2019

Indice

- Editoriale
Digital Health, Digital Therapy
Tendenze Nuove della Ricerca e della Sanità
Giuseppe Recchia
- Applicazioni dell'Intelligenza Artificiale ai processi di Ricerca & Sviluppo preclinico del farmaco
Alberto Malva, Fondazione Smith Kline, Verona
Corrado Priami, Dipartimento di Informatica
Università di Pisa COSBI - Rovereto, Italy. Vydiant - CA, USA
Giuseppe Turchetti, Istituto di Management
Scuola Superiore Sant'Anna (Pisa)
Antonio Pelliccia, Healthcare & Life Science, IBM Italia
Giovanni Dall'Olio, Medicine Science and Technology,
GlaxoSmithKline, Stevenage (UK)
Giuseppe Recchia, Fondazione Smith Kline, Verona
- Un nuovo ecosistema per la salute delle persone con malattia cronica
Il caso dell'asma e della BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva
Salvatore D'Antonio, Associazione Pazienti BPCO onlus, Roma
Rosa Prato, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Foggia, Foggia
Martijn Grinovero, Amiko Digital Health, London - UK
Adriano Vaghi, Ospedale Guido Salvini, Garbagnate (MI)
Gabriella Levato, Medico di Medicina Generale, Cologno Monzese (MI)
Giuseppe Recchia, Fondazione Smith Kline, Verona

- XVIII Conferenza Nazionale sulla Farmaceutica
Le nuove frontiere della negoziazione dei farmaci in Italia
Filippo Drago, Direttore, BIOMETEC (Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche), Coordinatore Master di II livello in Discipline Regolatorie del Farmaco - Università degli Studi di Catania
- Modello di analisi dell'insight:
l'importanza dell'ascolto attivo di medici e pazienti
Chiara Calvino, Medical Excellence & Governance, GlaxoSmithKline, Verona
Maria Sandra Magnoni, Medical Excellence & Governance, GlaxoSmithKline, Verona
Roberto Leone, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona
Chiara Andreoli, Medical Excellence & Governance, GlaxoSmithKline, Verona; Fondazione Smith Kline
- Relazioni pericolose: lavoro e tecnologia nel XXI secolo.
Una riflessione etica
p. Augusto Chendi, M.I., Roma
- Tecnologia per il Lavoro
Maurizio Zanini, Imprenditore, Verona

Digital Health, Digital Therapy

Tendenze Nuove della Ricerca e della Sanità

La salute rappresenta uno dei valori più importanti per ogni persona, ancor di più in anni di difficoltà economica e di trasformazione demografica, nei quali le persone di età superiore a 64 anni in Italia rappresentano il 22,8% della popolazione¹.

Vivere e invecchiare in salute, da sempre un'ambizione, diviene un obiettivo che le singole persone e l'intera società devono perseguire con azioni mirate, coordinate e continuative.

Sebbene gli interventi sanitari costituiscano solo uno dei determinanti della salute, prevenire e trattare le malattie rappresenta un aspetto fondamentale per contribuire all'invecchiamento in salute e la ricerca di nuovi e più efficaci interventi è una condizione necessaria per mantenere la loro efficacia nel tempo e rispondere ai bisogni emergenti di salute di una popolazione che invecchia.

L'agenda della ricerca, in passato guidata prevalentemente dal farmaco e dall'impresa farmaceutica, si sta progressivamente adattando a nuovi scenari scientifici, sanitari, economici e sociali caratterizzati da:

- il ruolo emergente del paziente, sempre più partecipativo e consapevole del proprio ruolo decisionale sia nella ricerca che nella assistenza e sempre più esigente per quanto riguarda la tempestività nel fornire risposte di salute, la qualità delle informazioni sulla salute e le garanzie sulla sicurezza e tollerabilità degli interventi sanitari;
- la disponibilità di tecnologie in grado di favorire l'accesso ad informazioni e servizi in mobilità, analizzare quantità enormi di dati (*Big Data*), sostenere l'intelligenza umana sia nella ricerca che nella diagnosi e terapia delle ma-

1. ISTAT *Indicatori Demografici*, 7 febbraio 2019.

<https://www.istat.it/it/files//2019/02/Report-Stime-indicatori-demografici.pdf>

lattie (*Artificial Intelligence*), realizzare attraverso *software* il trattamento di condizioni patologiche precedentemente di dominio esclusivo del farmaco;

- lo sviluppo delle terapie avanzate (genica e cellulare in particolare) in grado di curare malattie fino ad oggi ad esito rapidamente infausto o con profonda compromissione della qualità della vita;

- la scarsità relativa delle risorse destinate all'assistenza sanitaria rispetto ai bisogni di una popolazione progressivamente più anziana, gravata da patologie croniche e degenerative ad alto impatto economico;

- l'esigenza di assicurare sostenibilità a sistemi sanitari, valutando in modo sempre più critico il valore delle tecnologie sanitarie (dimostrato e documentato soprattutto nel reale contesto di impiego) ed assicurando la massima appropriatezza del loro utilizzo;

- l'ingresso di paesi emergenti nella ricerca sulla salute e nella assistenza sanitaria avanzata, con il conseguente spostamento del centro di gravità della ricerca e dei consumi farmaceutici².

La convergenza di tali fattori trasformativi e la necessità di aumentare l'efficacia e l'ampiezza degli interventi sanitari, contenendo al tempo stesso i loro costi, rappresentano sia una sfida che il maggior stimolo verso la trasformazione digitale della medicina e della sanità, ovvero la *Digital Health*.

La *Digital Health* rappresenta un concetto relativamente recente, tuttora spesso confuso, nel quale convergono sia gli aspetti relativi alla salute gestita dall'assistenza sanitaria attraverso le proprie infrastrutture (telemedicina, sistemi informativi e cartelle cliniche elettroniche) che gli aspetti relativi alla gestione della salute da parte della singola persona attraverso i propri dispositivi mobili (*mApp*), sensori ed altre tecnologie di uso personali, in grado di generare dati ed informazioni che non sempre oggi sono integrate con i sistemi informativi sanitari³.

Tra le aree di maggior interesse della *Digital Health* rientra la *Digital Therapy*, che può essere descritta come un intervento sanitario a finalità terapeutica, destinata pertanto ad un persona con una diagnosi di malattia ed erogata con l'intento di migliorare il suo stato di salute, nel quale il *software* rappresenta il principio attivo responsabile del beneficio clinico, sviluppata attraverso sperimentazione clinica controllata, in contesti e secondo progressioni (pilota, allargata) variabili, autorizzata da enti regolatori

2. Giuseppe Recchia. *Pharma2020 - Evoluzione della farmacologia terapeutica*. In: "Farmacologia generale e molecolare" 5^a edizione, Francesco Clementi e Guido Fumagalli Editors, Milano 2018.

3. Editoriale. *Digital health: the good, the bad, and the abandoned*. *Lancet Psychiatry* 6: 273, 2019.

per quanto riguarda il suo utilizzo, sottoposta a valutazione tecnologica (HTA) per la definizione del suo valore, rimborsata dai sistemi sanitari pubblici e/o assicurazioni private, prescritta da un medico.

Ciò che la qualifica come terapia e la distingue pertanto da altre tecnologie digitali per la salute, pur caratterizzate da marchiatura CE, è pertanto la documentazione di efficacia e tollerabilità generata attraverso il disegno sperimentale per la generazione dei dati clinici.

Digital Health, Digital Therapy sono oggi temi emergenti destinati a divenire negli anni '20 il riferimento per la gestione della salute. Le modalità con le quali viene oggi affrontata la discussione sul loro sviluppo e sulla loro implementazione determinerà il modello con il quale queste nuove tecnologie verranno valutate e quindi implementate. Potranno essere considerate come una minaccia da limitare e bloccare (come avvenuto per Huber nel settore dei trasporti in numerosi paesi europei) o al contrario una opportunità per la quale creare condizioni abilitanti a favore sia della salute che dello sviluppo economico. La discussione tecnica e soprattutto sociale dei prossimi mesi ed anni sarà determinante nel definire ed orientare la strada da prendere⁴.

Con questo primo numero del 2019, *Tendenze Nuove* si rinnova con un sito esclusivamente dedicato alla rivista in grado di consentire la sua più ampia diffusione, viene gestita da un Comitato Editoriale rinnovato nella composizione per allineare le competenze ai nuovi indirizzi editoriali e viene ispirata da un Comitato Scientifico composto da esperti di diverse aree della conoscenza e della società.

Pur mantenendo la periodicità semestrale, non appena approvato, ciascun articolo viene pubblicato sul sito della rivista, in modo da garantire la tempestiva condivisione dei contenuti e la possibilità di interazione con autori e pubblico.

Quale rivista di Fondazione Smith Kline, *Tendenze Nuove* pubblica contenuti e materiali di lavoro prodotti dai gruppi di progetto, aperta tuttavia ai contributi di chiunque operi nei settori di interesse di Fondazione, ovvero la prevenzione, le politiche socio-sanitarie e soprattutto l'innovazione digitale della ricerca e della salute, l'area di interesse emergente per gli anni '20.

Giuseppe Recchia

Fondazione Smith Kline, Verona

4. Digital Therapeutics Alliance, 2018
https://www.dtxalliance.org/wp-content/uploads/2018/09/DTA-Report_DTx-Industry-Foundations.pdf

Applicazioni dell'Intelligenza Artificiale ai processi di Ricerca & Sviluppo preclinico del farmaco

Abstract

Background: il corretto riconoscimento del bersaglio biologico, del sistema patologico e delle caratteristiche del composto sono requisiti indispensabili per uno sviluppo del farmaco ragionato e quindi pianificato sulle conoscenze a priori piuttosto che basato su evidenze empiriche osservazionali. Il numero di esperienze scientifiche che documentano la capacità delle tecnologie computazionali di gestire i dati della ricerca farmaceutica al fine di accelerare ed ottimizzare ogni fase dello sviluppo di un nuovo farmaco è in crescente aumento.

Obiettivo: rassegna della letteratura sul ruolo dell'Intelligenza Artificiale, e delle metodiche appartenenti quali il *machine learning* e *deep learning*, nei processi dello sviluppo preclinico del farmaco.

Risultati: queste tecnologie risultano largamente in uso nella ricerca di nuove terapie sia in contesto pubblico che privato e si sono ritagliate un ruolo significativo nei processi di *drug design de novo*, *virtual screening*, analisi della relazione quantitativa struttura-attività (QSAR), valutazione *in silico* del profilo di assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione e tossicità (ADME/T). Recentemente le metodiche di *deep learning*, suffragate dalle prestazioni superiori rispetto ad altri algoritmi di apprendimento automatico, stanno mostrando risultati promettenti nell'affronta-

1. Fondazione Smith Kline, Verona

2. Dipartimento di Informatica - Università di Pisa COSBI - Rovereto, Italy. Vydiant - CA, USA

3. Istituto di Management - Scuola Superiore Sant'Anna (Pisa)

4. Healthcare & Life Science, IBM Italia

5. Medicine Science and Technology, GlaxoSmithKline, Stevenage (UK)

re e superare diverse sfide nella scoperta di nuovi farmaci.

Limiti: le prove di evidenza sono di difficile confronto in quanto differiscono per algoritmi, fonte dei dati e metodi di *training*.

Conclusioni: le evidenze documentate sono di significativo interesse ed alimentano l'importante aspettativa di mettere a disposizione dei pazienti nuovi composti più accessibili, in minor tempo e sostanzianti da dati che ne permettano una più efficiente trasferibilità alla fase di sviluppo clinico e quindi alla *real life* clinica.

Parole chiave: *artificial intelligence; machine learning; drug discovery; chemoinformatics; de novo design; deep learning; neural networks; property prediction; quantitative structure-activity relationship (QSAR)*;

Introduzione

La ricerca & sviluppo (R&S) dei farmaci è un processo costoso, lungo ed inefficiente, che richiede fino a 15 anni per trasferire al mercato un nuovo farmaco, con un costo medio di 2.5 miliardi di dollari statunitensi ed un rischio di fallimento elevato⁽¹⁾. In media solo il 13.8% dei composti che entrano nella fase 1 di sviluppo clinico arriva all'approvazione, con tassi di successo minimi del 3.4% in campi di ricerca ad alto bisogno terapeutico come nel caso dei farmaci oncologici⁽²⁾.

La necessità di superare i limiti nello sviluppo di nuove terapie è resa ancor più evidente alla luce dei dati di fabbisogno di salute globale, con la fascia di popolazione mondiale *over* 60 stimata a raggiungere il 25% della popolazione entro il 2050 e della carenza di molecole approvate per il 95% delle oltre 7000 malattie rare conosciute^(3,4).

Metà dei fallimenti sono dovuti a mancanza di efficacia, mentre ben un quarto dei fallimenti sono dovuti a problematiche di tollerabilità, entrambe le cause ad espressione della difficoltà di selezionare il giusto *target* per la malattia in studio⁽⁵⁾.

Al fine di ottimizzare il processo di scoperta e sviluppo di nuove molecole terapeutiche è dunque necessario utilizzare nella maniera più efficiente la conoscenza nascosta nella complessità dei dati messi a disposizione dalla ricerca biomedica. Tali dati tuttavia sono eterogenei, derivano da fonti tra loro diverse, pubbliche o private, quali sequenziamento genomico, proteomica, *database* sanitari, *social networks*, *wearable devices*, *database* bibliografici come Medline e banche di composti chimico-farmaceutici.

La gestione di tale mole di informazioni, in parte ancora in forma di

dati non-strutturati, definiti nel complesso *Big Data* a motivo della dimensione e complessità, rappresenta in ogni ambito disciplinare una sfida, prima ancora della loro analisi ed utilizzo.

Grazie alle capacità computazionali e delle metodologie dell'informatica e delle tecniche di apprendimento automatico è però possibile gestire ed analizzare in maniera automatizzata il volume di dati biomedici, al fine di estrapolarne relazioni significative, generare nuove ipotesi da sottoporre a verifica sperimentale e prevedere con metodo statistico l'accadimento di fenomeni futuri, compresi efficacia e tossicità associati ai farmaci.

Nel campo della ricerca farmaceutica l'Intelligenza Artificiale (*Artificial Intelligence*, AI) applica algoritmi computazionali ai fini di analisi, apprendimento ed esplicazione dei *big data* farmaceutici utili ad individuare nuove molecole⁽⁶⁾.

L'applicazione di metodi computazionali alla ricerca farmaceutica non è una novità di questi ultimi anni: nell'ottobre 1981 la rivista *Fortune* pubblica in copertina un articolo intitolato "*Next Industrial Revolution: Designing Drugs by Computer at Merck*", evento considerato da diversi autori come l'inizio dell'interesse per le potenzialità dello sviluppo razionale di nuove molecole con l'ausilio di strumenti computerizzati⁽⁷⁾.

Da allora il palesarsi dei limiti dell'*high-throughput screening* (HTS), che nasceva e si sviluppava proprio negli stessi anni, in associazione ad una drastica riduzione dei costi di stoccaggio e gestione dei dati, ha rinnovato interesse, applicazioni ed aspettative di metodiche di chemio-bioinformatica basate su algoritmi automatizzati.

La presente revisione della letteratura ha lo scopo di introdurre i principi e fondamenti di AI, le applicazioni alla scoperta e sviluppo di molecole candidate a divenire nuove terapie, con un *focus* specifico sulle applicazioni delle metodiche di *Deep Learning* (DL). Nello specifico verranno esposte le attuali evidenze relative alla ricerca e sviluppo preclinico di nuove molecole, quali i processi di *target identification*, *Hit discovery*, *Hit-to-lead optimization*, analisi delle proprietà ADME/T ed identificazione dei composti candidati alla sperimentazione clinica.

Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning

L'esplosione di dati e la loro disponibilità in continuo aggiornamento⁽⁸⁾, in associazione al miglioramento delle capacità di calcolo delle tecnologie informatiche, ha favorito il rifiorire di tecniche utili all'estrazione di informa-

zioni significative da grandi quantità di dati attraverso metodi automatici o semi-automatici, processo che prende il nome di *Data Mining* (DM).

Un concetto correlato al *data mining* è quello di apprendimento automatico o *Machine Learning* (ML), processo tramite il quale i *computer* possono, utilizzando algoritmi interattivi, imparare dai dati, descrivere e predire risultati senza che essi siano stati specificamente programmati per questo fine grazie al riconoscimento automatico di schemi (*patterns*) tra i dati.

Sebbene sia il DM che il ML utilizzino entrambi modelli statistici per comprendere le caratteristiche delle variabili e derivarne inferenze, gli strumenti di DM hanno l'obiettivo di descrivere, esplicitare e aiutare l'operatore nella comprensione dei dati, mentre il ML, che afferisce all'area dell'*Artificial Intelligence*, permette non solo di elaborare autonomamente *patterns* dai dati, ma anche di costruire nuovi modelli prescrittivi e predittivi.

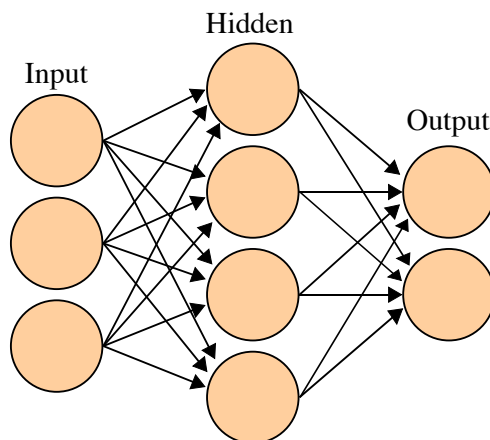
L'apprendimento della macchina può definirsi supervisionato, non-supervisionato o rinforzato. Nel primo caso le variabili di *input* e *output* sono già etichettate e classificate e la macchina analizza i dati basandosi sulla correlazione tra *patterns* ed *outcomes* dei dati in possesso. Nel caso dell'apprendimento non supervisionato, i dati non sono classificati a causa della mole ed eterogeneità (*social media* ed esempio) e quindi subiscono un primo processo di identificazione di *patterns*, clusterizzazione e classificazione per poi essere analizzati secondo modelli supervisionati. L'apprendimento rinforzato è un modello di apprendimento esperienziale nel quale l'algoritmo della macchina non attinge da un *set* di dati predefinito, ma apprende sulla base del *feedback* ricevuto da azioni errate o di successo in base ad un determinato *task*. Quest'ultimo approccio è classicamente utilizzato in robotica nella locomozione autonoma e nei sistemi di guida automatizzata, ma può anche essere utilizzato in combinazione con altri tipi di apprendimento automatico.

I metodi di ML quali regressioni logistiche, *Support Vector Machine* (SVM), *k-nearest neighbors* (k-NN), *Naïve Bayesian* (NB) o alberi decisionali, sono stati utilizzati per anni dalla ricerca farmaceutica⁽⁹⁾, ma è stata la recente esplosione di dati e la loro complessità a richiedere l'utilizzo di nuovi approcci quali il *Deep Learning* (DL).

Il termine DL definisce una specifica e più recente modalità di ML che utilizza reti neurali artificiali (*artificial neuronal networks*, ANNs) a strati (*layers*) multipli di unità processanti non lineari al fine di comprendere i dati in modalità iterativa. La struttura elementare delle ANNs (*figura 1*) è basata sulla presenza di più neuroni artificiali (nodi) di *input*, uno o due

strati di nodi nascosti che elabora i segnali degli *input* con funzioni di attivazioni e pesi diversi, ed uno o più nodi di *output*. Le ANNs moderne si ispirano al modello di architettura neuronale della corteccia encefalica umana ed il loro addestramento avviene attraverso le modifiche iterative dei pesi e delle funzioni di attivazione, al fine di minimizzare l'errore tra il risultato e l'*output* atteso⁽¹⁰⁾.

Figura 1 - Illustrazione esemplificativa di una rete neurale artificiale (ANNs). Essa è composta da strati multipli di *input*, *hidden* e *output*



Fonte: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e4/Artificial_neural_network.svg
Attribution: en:User:Cburnett [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)]

Tale modello è costituito da un gruppo di interconnessioni di neuroni artificiali detti nodi che utilizzano un approccio di connessionismo di calcolo. Nella maggior parte dei casi una rete neurale artificiale è un sistema adattivo che cambia la sua struttura basata su informazioni esterne o interne che scorrono attraverso la rete durante la fase di apprendimento. I nodi compongono i *layers* e sono connessi a vario grado con i neuroni degli strati adiacenti. Attraverso equazioni complesse le variabili sono acquisite dai nodi *input*, trasmesse ed elaborate ai nodi *output* attraverso i nodi *hidden*.

Al fine di prevenire problemi di *overfitting* statistico, il modello DL o *Deep Neural Network* (DNN) utilizza un numero di strati nascosti che variano da 5 a 1000 a seconda della tipologia dell'analisi e la principale differen-

za tra DL e ANN tradizionali risiede nella grandezza, complessità delle reti neurali e di conseguenza della potenza di calcolo richiesta.

ML e DL sono categorie dell'Intelligenza Artificiale, branca dell'informatica impegnata nella progettazione di *software* capaci di fornire prestazioni che, a un osservatore comune, sembrerebbero essere di pertinenza esclusiva dell'intelligenza umana come *reasoning* (abilità di risolvere i problemi sulla base della logica deduzione), *knowledge* (comprensione di specifiche entità nell'ambito del contesto), *planning* (abilità di raggiungere un obiettivo), *communication* (capacità di comprendere il linguaggio scritto e verbale), *perception* (capacità di dedurre sulla base di *input* sensoriali visivi o uditivi)⁽¹¹⁾.

I modelli di DL apprendono a partire da dati non strutturati tramite algoritmi non supervisionati e trovano per questo motivo un campo di applicazione molto vasto. Ad esempio, in medicina, il DL sta ottenendo i primi risultati significativi in aree come la radiologia, l'anatomia patologica, la dermatologia, l'oftalmologia, la salute mentale, la stratificazione del rischio e la ricerca farmaceutica⁽¹²⁾.

Nell'ultimo decennio, il DL ha ottenuto un notevole successo in varie aree di ricerca sull'intelligenza artificiale, soprattutto attraverso modelli di reti neurali convoluzionali (CNN) per il riconoscimento di immagini e reti neurali ricorrenti (RNN) per il riconoscimento di testi. Evoluta dalla precedente ricerca sulle reti neurali artificiali, questa tecnologia ha mostrato prestazioni superiori rispetto ad altri algoritmi di apprendimento automatico in aree quali il riconoscimento di immagini e voce, l'elaborazione del linguaggio naturale. La potenzialità del DL alla ricerca farmaceutica è emersa negli ultimi anni e la sua applicazione ha mostrato risultati promettenti nell'affrontare e superare diverse sfide nella scoperta di nuovi farmaci⁽¹³⁾.

Target Identification

I modelli fisiopatologici classici basati su una *consecutio* lineare di eventi che descrivono cambiamenti che portano un sistema biologico fisiologico ad una condizione patologica sono ormai superati alla luce delle evidenze. La patogenesi e la patofisiologia delle principali patologie croniche rimangono ad oggi multifattoriali, complesse e parzialmente sconosciute. Il ruolo patogenetico di polimorfismi genetici, infezioni virali latenti, fattori ambientali, alterazioni dell'asse neurovegetativo e soprattutto quadri di

infiammazione cronica subclinica sono trasversalmente riconosciuti nella fisiopatologia di malattie cardiovascolari, respiratorie, neurodegenerative, autoimmunitarie e in tutte le fasi di sviluppo e progressione del cancro⁽¹⁴⁾. Solo composti farmaceutici capaci di agire sui fattori primordiali, multipli e complessi, dei processi patologici potranno interferire nei meccanismi profondi d'insorgenza della malattia e portare a guarigione intesa come *restitutio ad integrum* del sistema o apparato. Farmaci che al contrario agiscono su parte dei meccanismi o su meccanismi consequenziali ai primordiali portano ad una riduzione della sintomatologia e a una dilatazione temporale dell'insorgenza di complicanze ed esiti di malattia mantenendo quindi una condizione di cronicità. È documentato ad esempio come anche in caso di un controllo intensivo farmacologico della glicemia in pazienti diabetici si manifestino complicanze micro e macro vascolari, a testimonianza di come nella patologia del diabete mellito, al di là della documentata glucotossicità, ci siano altri fattori che agiscono prima e durante lo stato iperglicemico⁽¹⁵⁾.

I processi decisionali di prioritizzazione e selezione delle indicazioni delle molecole in sviluppo dovranno dunque sempre più basarsi su informazioni significative estrapolate dall'insieme complessivo delle interazioni molecolari in una particolare cellula, definito interattoma, integrate ai medesimi dati provenienti da tessuti, organi, apparati e sistemi nel loro insieme. Il lavoro di Nelson et coll. nel 2015 stima infatti che la selezione di *target* biologici sostanziata da dati genetici a supporto raddoppi le possibilità di successo nella fase I dello sviluppo clinico⁽¹⁶⁾. Una rianalisi del 2019 ampliata e potenziata con analisi statistiche specifiche per *target* conferma questi risultati e sottolinea nuovamente la necessità di investimenti in acquisizione, integrazione ed analisi di dati genomici⁽¹⁷⁾.

Knowledge extraction, biomarker identification and pathway analysis

Una *pipeline* ideale per acquisire maggiore conoscenza dai dati disponibili prevede almeno tre passi da eseguire in sequenza⁽¹⁸⁾. Il primo passo, detto *knowledge extraction*, serve ad integrare i dati disponibili sperimentalmente con quanto si riesca ad ottenere dal pubblico dominio mediante la scansione automatica della letteratura, dei brevetti e dei *database* specializzati. Questo passo prevede l'uso di tecniche di intelligenza artificiale co-

me il *natural language processing* per estrarre relazioni tra le entità dei modelli che si vogliono costruire relativi alla patologia di interesse. L'integrazione di tutte le informazioni acquisite è la base di conoscenza da cui partire per individuare biomarcatori (insiemi di molecole la cui variazione quantitativa consente di effettuare diagnosi, prevedere prognosi, individuare la classe di soggetti che rispondono a una terapia, i sottotipi di una stessa patologia, ecc.) per stratificare i soggetti in classi che abbiano caratteristiche omogenee e che consentano quindi di muoverci verso terapie mirate⁽¹⁹⁾. I biomarcatori sono spesso individuati ignorando ogni aspetto meccanicistico dell'evoluzione della patologia o i meccanismi di azione dei farmaci. Per comprendere meglio come mai un biomarcatore funziona occorre muoverci ad un livello di analisi più sistemico e considerare i *pathway* di segnalazione molecolare. Partendo da un interattoma su cui mappare i dati sperimentali disponibili e i biomarcatori individuati, tecniche di biologia delle reti e algoritmi di flusso di informazione consentono di evidenziare le sottoreti affette dalla patologia connettendo dati sperimentali e biomarcatori sui grafi. È inoltre possibile fare una graduatoria dei *pathway* individuati considerando quelli più attivi nelle condizioni considerate⁽²⁰⁾. Questo aspetto è essenziale nella comprensione del meccanismo di azione dei farmaci o nell'individuazione di nuovi *target*.

Predizione delle interazioni tra proteine

I metodi sperimentali per determinare la struttura delle proteine sono lenti e costosi, e possono essere applicati solo a una piccola porzione (<0,1%) delle proteine prodotte da vari progetti di sequenziamento genomico. Pertanto, metodi affidabili per predire la struttura delle nuove proteine scoperte usando le loro sequenze amminoacidiche sono di cruciale importanza per accelerare la ricerca per determinare il ruolo di queste proteine nei sistemi biologici. Sebbene nella maggior parte dei casi la conoscenza della sequenza amminoacidica di una proteina sia nota, la predizione accurata della struttura tridimensionale *de novo* di una proteina resta una sfida.

Recentemente architetture di DL sono state applicate per predire con successo la struttura secondaria proteica *ab initio* e sono considerate la metodica più promettente nell'ottenere predizioni accurate di strutture proteiche 3D a partire da sequenza amminoacidica nota⁽²¹⁾.

Le interazioni proteina-proteina sono determinanti nella maggior parte dei processi patologici e rappresentano uno spazio biochimico sin ora largamente inesplorato dove possono agire nuovi composti capaci di modularne l'attività. In effetti i metodi tradizionali di *screening* di librerie di composti chimici hanno funzionato nel bersagliare il sito attivo proteico, ma si sono dimostrati di scarso successo nell'individuare ligandi chimici capaci di modulare le interazioni proteina-proteina. Dall'analisi dell'interfaccia di interazione proteina-proteina è possibile individuare una nuova classe di bersagli molecolari che differiscono da bersagli tradizionali come i recettori accoppiati a proteine G (GPCRs), canali ionici, chinasi e recettori nucleari⁽²²⁾. L'attuale ricerca sull'interattoma umano suggerisce che il numero di interazioni proteina-proteina sia compreso tra 130.000 e 650.000, e solo una piccola frazione di questi è stata individuata come bersaglio farmacologico⁽²³⁾.

In confronto ai bersagli tradizionali la modulazione delle interazioni proteina-proteina ha la potenzialità di ridurre gli eventi avversi come conseguenza della maggiore selettività biologica⁽²⁴⁾. Lo studio dello spazio biochimico nell'interfaccia proteina-proteina si basa sul *docking* molecolare, metodologia che esplora il comportamento di piccole molecole nell'interazione con i siti di legame in proteine *target* e predice le condizioni per la formazione di un complesso stabile. In questo ambito le metodiche di DL, rispetto ai metodi tradizionali, vantano una maggiore accuratezza dovuta alla capacità di estrarre automaticamente elementi significativi dalla sequenza amminoacidica del sito di legame⁽²⁵⁾.

A questo scopo i recenti modelli di DL si sono dimostrati capaci di analizzare automaticamente uno specifico punto di interesse della struttura proteica, segmentando il microambiente in sezioni dallo spessore di $1.25 \times 1.25 \text{ \AA}$ (10^{-10} m) ed estraendo circa 80 proprietà fisico-chimiche per ciascuna sezione tra cui il tipo di gruppo funzionale atomico, idrofobicità e struttura secondaria⁽²⁶⁾.

Hit Discovery

Una volta individuato e validato il bersaglio biologico è necessario selezionare, a partire da una libreria di composti chimici, una serie di composti caratterizzati da affinità e attività biologica generica desiderata, ciascuno definito *Hit Compound*⁽²⁷⁾. Lo *screening* dell'*Hit Compound* a parti-

re da migliaia di composti inseriti nelle librerie chimiche industriali o accademiche può avvenire tramite saggi fisici con l'utilizzo di tecniche robotiche come *high throughput screening* (HTS) o attraverso il *Virtual Screening* che utilizza algoritmi *software* per lo *screening in silico*. Le metodiche di *virtual screening* comprendono tra le altre il *docking* e il *machine learning*⁽⁷⁾. Nei casi in cui sia disponibile la struttura tridimensionale della proteina bersaglio e del ligando il *virtual screening* viene eseguito seguendo le metodiche del *docking* molecolare. Sebbene diversi lavori ne documentino il successo, tale applicazione è caratterizzata da diverse limitazioni dovute all'intrinseca tendenza ad approssimare i fattori reali dell'ambiente biologico di una proteina in soluzione, quali il movimento continuo della struttura proteica nello spazio, effetto dei legami idrogeno in soluzione, entropia e forze di Van Der Waals, per citarne alcuni⁽²⁸⁾. In assenza della struttura tridimensionale della proteina bersaglio si esegue un *virtual screening* basato su ligando, metodica che si basa sul modellamento chimico del farmacoforo, definito come l'insieme delle sottostrutture della molecola di un farmaco necessarie all'interazione col recettore⁽²⁹⁾. Modelli farmacofori vengono generati estraendo descrittori molecolari da molecole note che legano il bersaglio di interesse, per poi confrontarli tramite il *virtual screening* con le librerie chimiche con lo scopo di indentificare nuovi ligandi. Recentemente l'applicazione di metodiche di DL al *virtual screening* ha dimostrato evidenze di superiorità rispetto ai metodi tradizionali grazie alle capacità di classificazione ed estrazione di descrittori molecolari⁽³⁰⁾.

Hit-to-lead Optimization

Lo scopo di questa fase è selezionare ulteriormente gli *Hit Compounds* che posseggono caratteristiche farmacodinamiche di potenza ed affinità richieste (*Hit-to-Lead phase*) ed ottimizzare le strutture molecolari dei composti *Lead* ottenuti (*Lead optimization phase*) affinché acquisiscano le caratteristiche farmacocinetiche e di tollerabilità indispensabili per la sperimentazione *in vivo* successiva⁽²⁷⁾.

Tipicamente questo processo si avvale di analisi basale sulla relazione quantitativa struttura-attività (*Quantitative structure-activity relationship* - QSAR), termine che si riferisce all'uso di metodi matematici per lo studio delle relazioni tra le proprietà fisico-chimiche, l'attività biologica e strutture dei composti la cui attività sperimentale è ignota. Questi modelli si ba-

sano sul principio fondamentale che molecole con proprietà chimico-fisiche simili fra loro avranno anche attività simile. I descrittori molecolari (es. peso molecolare, area, volume, momento dipolare, flessibilità, capacità di formare legami d'idrogeno, etc.) vengono estratti dai composti in studio ed analizzati sulla base del calcolo dei descrittori appartenenti ad un *set* di molecole di cui è nota sperimentalmente l'attività biologica⁽³¹⁾. I primi modelli di analisi QSAR risalgono agli anni 60 dello scorso secolo⁽³²⁾, da allora diversi metodi di rappresentazione delle strutture chimiche e modelli matematici potenziati con tecniche computazionali di *machine learning* sono stati sperimentati con successo, al punto da rendere l'analisi QSAR uno degli strumenti computazionali più utilizzati nel processo di *lead optimization*, soprattutto nel caso di bersagli farmacologici la cui struttura tridimensionale non è nota⁽³³⁾.

Ad ogni modo i modelli di QSAR basati su modelli di ML si sono dimostrati ancora perfezionabili, manifestando problematiche tipiche come l'*overfitting*, particolarmente evidenti nel caso di analisi di strutture chimiche con differenze sostanziali rispetto al *set* di molecole note utilizzate per il *training* dei modelli di QSAR. I modelli tradizionali di QSAR non sono funzionali per l'analisi dei *big data* a ragione del volume, velocità ed eterogeneità che li caratterizza. Negli ultimi anni le tecniche di QSAR basate su DL, grazie proprio alla capacità di analisi di grandi quantità di dati non strutturati, hanno dimostrato di migliorare le *performance* di predizione dell'attività biologica e rappresentano un futuro promettente nelle fasi di ottimizzazione *hit-to-lead*⁽³⁴⁾.

Design de novo

In alternativa allo *screening* di librerie di composti, l'individuazione della specifica struttura chimica capace di esplicare le proprietà biologiche desiderate sui bersagli desiderati rappresenta uno dei quesiti principali nel processo di *drug discovery*. Il disegno di molecole *de novo* ottimizza questo processo utilizzando gli algoritmi predittivi di attività nell'analisi di librerie chimiche e simulando i cicli secondo la sequenza *design-make-test*. Questi cicli eseguiti *in silico* possono fornire, su base predittiva, una lista di composti candidati con le caratteristiche ricercate *ab initio*. Si tratta di un processo caratterizzato da notevole complessità in considerazione della stima di 10^{60} composti farmaceutici teoricamente possibili, un ordine di

grandezza superiore al numero stimato di atomi presenti nel sistema solare⁽³⁵⁾. Le metodiche di DL hanno il potenziale di affrontare questa sfida attraverso la capacità di generazione automatica e ragionata di composti tramite algoritmi che cataloghino, caratterizzino e confrontino le proprietà di milioni di composti *in silico*, per aiutare i ricercatori a trovare, in modo rapido e conveniente, i migliori farmaci candidati per un *target*. L'analisi automatizzata potrebbe anche aiutare ad aprire aree di spazio chimico lasciate inesplorate o ritenute sterili. Diversi studi recenti hanno proposto modelli applicativi e mostrato prove di concetto ottimistiche^(36,37). In uno di questi studi, attraverso l'apprendimento rinforzato, è stato possibile generare antagonisti del recettore dopaminergico di tipo II con un'accuratezza, in termini di bioattività delle molecole proposte, superiore al 95%⁽³⁸⁾.

Processo di sintesi

Anche se teoricamente le tecniche di chimica consentono di sintetizzare quasi qualsiasi composto desiderato, alcuni composti presentano delle difficoltà tecniche intrinseche non trascurabili. I processi di *design de novo* possono facilmente suggerire milioni di strutture chimiche potenzialmente funzionali, senza però fornire indicazioni sul metodo di sintesi e/o sulla prioritizzazione dei composti in base ad un criterio di fattibilità. Il piano di sintesi ideale soddisfa i requisiti di accessibilità dei costi, alta resa, assenza di reagenti pericolosi. Per soddisfare entrambe queste esigenze sin dagli anni 60 è stato utilizzato il sistema CASP (*computer-aided synthesis planning*) i cui algoritmi utilizzano tipicamente due tipologie di *database*: il primo contenente le reazioni chimiche conosciute e il secondo i composti di partenza, quali le molecole normalmente disponibili in commercio.

Attualmente i sistemi di *machine learning* consentono di istruire i circuiti neurali artificiali con regole di chimica organica, affinché essi possano proporre percorsi di sintesi appropriati e suggerire una prioritizzazione dei composti in base al criterio di fattibilità di sintesi. I sistemi di DL consentono di effettuare sia predizioni di sintesi prospettica - nelle quali i prodotti sono predetti a partire dai singoli reagenti - sia predizioni di retrosintesi, nelle quali vengono predetti sia i prodotti finali che le reazioni necessarie alla loro sintesi⁽³⁹⁾.

Un recente lavoro ha dimostrato come i sistemi artificiali possano apprendere i meccanismi di chimica organica autonomamente a partire

dai *database* di reazioni chimiche note senza necessità di *training* da parte di esperti umani. In questo studio le reti neurali di DL sono state istruite sulla base delle reazioni biochimiche pubblicate in letteratura e il sistema artificiale ha risolto il doppio delle reazioni biochimiche, circa 30 volte più velocemente rispetto ai metodi computerizzati tradizionali. Inoltre, da un'analisi in doppio cieco eseguita da chimici esperti, la cascata di reazioni proposta dai sistemi di DL è risultata in media sovrapponibile a quella riportata in letteratura. Questo dato non sorprende, alla luce del fatto che il sistema artificiale è stato istruito difatti proprio sulla base della letteratura accademica riconosciuta⁽⁴⁰⁾.

Valutazione *in silico* delle proprietà ADME/T

La *safety* di un composto in fase di sviluppo rappresenta certamente una delle principali cause di fallimento, con il 30% di *attrition rate* globale attribuibile proprio a ragioni di tossicità⁽⁴¹⁾. La probabilità che un nuovo composto possa generare eventi avversi non è praticamente mai considerata nulla, difatti anche una volta in commercio il farmaco può essere ritirato per ragioni di *safety*. Per tali motivi la valutazione della sicurezza di un composto sin dalle prime fasi è un aspetto della massima importanza. Generalmente la *drug safety* nelle fasi precliniche viene valutata attraverso processi sperimentali basati su *test in vitro* e *in vivo*. Recentemente sono stati sviluppati anche modelli di cultura cellulare 3D che permettono l'analisi su strutture tissutali organizzate e differenti popolazioni di cellule differenziate⁽⁴²⁾. Queste culture chiamate '*organs-on-chips*' permettono di studiare nuovi composti in condizioni molto vicine al contesto biologico, ma richiedono, come per le tradizionali tecniche *in vivo* e *in vitro*, notevoli risorse in termini di costi e tempi. Al contrario le metodiche computazionali presentano numerosi vantaggi, tra i quali l'assenza delle criticità anche etiche dei modelli animali, velocità, costi contenuti e soprattutto la possibilità di analisi prima ancora della sintesi del composto. La capacità del DL di estrazione automatica delle caratteristiche molecolari ha permesso negli ultimi anni di ottenere affidabili predizioni di parametri di tossicità come la dose letale mediana, LD50, dose di una sostanza, somministrata in una volta sola, in grado di uccidere il 50% di una popolazione campione. Questo parametro, tipico indicatore di tossicità orale, è predicibile con una accuratezza >95% tramite architetture di *deep learning* liberamente disponibili nel *web*⁽⁴³⁾.

Tramite tecniche di *machine learning* è possibile predire i parametri di analisi farmacocinetica di un composto, come la solubilità direttamente dall'analisi computerizzata dei descrittori molecolari capaci di elaborare caratteristiche dei legami chimici e gruppi funzionali⁽⁴⁴⁾.

L'assorbimento di un farmaco è definito dal passaggio al circolo ematico a partire dal sito di somministrazione, fenomeno da cui ne deriva la biodisponibilità in termini farmacocinetici. I metodi computazionali hanno dimostrato di predire accuratamente la capacità di passaggio nel comparto attraverso il monostrato cellulare *in vitro*, espresso come coefficiente di permeabilità apparente (Papp); dimostrando una valida alternativa al modello di assorbimento intestinale basato sulle cellule Caco-2, isolate da un adenocarcinoma colon-rettale umano⁽⁴⁵⁾. Tale modello è un sistema *in vitro* ben caratterizzato che rende possibile studiare la tossicità orale di tutte quelle sostanze che vengono ingerite intenzionalmente o accidentalmente, definire il loro meccanismo di trasporto attraverso la barriera intestinale, e quindi determinare la biodisponibilità delle stesse nel sangue e nei tessuti.

La distribuzione di un farmaco invece definisce il processo di passaggio del composto dalla componente plasmatica verso l'interstizio e lo spazio intracellulare. La distribuzione allo stato stazionario (*steady state*) è un importante parametro farmacocinetico che esprime la distribuzione del farmaco verso i bersagli. Predire prima della sintesi questo parametro consente quindi di apportare modificazioni chimiche al composto al fine di ottimizzarne le proprietà farmacocinetiche. Attualmente le tecniche computazionali di predizione hanno dimostrato risultati incoraggianti ma soggetti a miglioramento, questo in ragione della presenza di numerose variabili proprie dell'organismo che influenzano la distribuzione del farmaco, ovviamente non prevedibili a partire dalla struttura molecolare del composto⁽⁴⁶⁾. A seguito della distribuzione all'interno dell'organismo il farmaco è soggetto a metabolismo, a cui può conseguire una perdita di funzione della molecola o produzione di metaboliti tossici. La predizione di questi meccanismi può guidare l'ottimizzazione ragionata della struttura molecolare al fine di ottenere l'effetto desiderato. Nella maggior parte dei casi è desiderabile una stabilità del composto che mantenga l'efficacia dopo il passaggio metabolico, mentre in altri casi, come per i corticosteroidi inalatori, risulta vantaggioso che il farmaco venga degradato a livello epatico per evitarne la presenza sistemica. Oggi sono disponibili numerose piattaforme che permettono questo tipo di

analisi con risultati performanti, ad esempio è possibile, utilizzando metodiche di *machine learning*, stabilire la possibilità che un sito di una piccola molecola venga metabolizzato dalla famiglia dei citocromi CYP450 con una accuratezza globale dell'87%⁽⁴⁷⁾.

A seguito della distribuzione, il composto farmaceutico può essere eliminato dall'organismo direttamente o come prodotto del metabolismo; la capacità di predire questo processo è dunque influenzata dalla conoscenza del metabolismo e dei parametri di solubilità dei metaboliti. Modelli *in silico* hanno dimostrato di valutare e predire i meccanismi di *clearance* con un livello di accuratezza dell'84%⁽⁴⁸⁾.

Inoltre l'analisi *multitasking* di assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione e tossicità tramite reti neurali artificiali ha dimostrato di migliorare ulteriormente la *performance* dell'analisi parametri presi singolarmente⁽⁴⁹⁾.

Drug repurposing

Il riposizionamento dei composti definisce un processo finalizzato all'individuazione di nuove indicazioni di farmaci già approvati per la fase di sviluppo clinico utile al ridurre il tempo necessario e il rischio di fallimento nel corso della ricerca e sviluppo del farmaco⁽⁵⁰⁾.

Il principio alla base del riposizionamento risiede nell'eterogeneità di bersagli e dei *pathways* fisiopatologici a valle, in parte parzialmente noti, che uno stesso composto può perturbare ed ai quali corrispondono eventi in diversi sistemi biologici potenzialmente da esplorare.

Sebbene in linea teorica composti simili esercitino perturbazioni simili nei sistemi biologici, una gestione razionale del riposizionamento di composti già noti richiede una conoscenza approfondita dei *network* intra ed extra cellulari, quali i *network* di regolazione genica, metabolici, cascate del segnale, interazioni proteina-proteina, interazioni farmaco-bersaglio, farmaco-farmaco, farmaco-malattia, farmaco-bersagli non desiderati e *network* biochimici malattia-malattia⁽⁵¹⁾.

Le informazioni di una singola rete di segnali biomolecolari sono spesso limitate e parziali, rendendo quindi necessario integrare più reti precedentemente individuate separatamente. Tramite questo approccio è stato possibile ipotizzare che molecole già note per altre indicazioni come l'alendronato, il telmisartan e la clorpropamide, rispettivamente un

bisfosfonato, un sartano e un ipoglicemizzante orale, avessero la capacità di inibire le ciclossigenasi. Tale ipotesi è stata successivamente confermata sperimentalmente confermando l'effetto antinfiammatorio delle molecole⁽⁵²⁾.

Conferme sperimentali di questo tipo consentono a molecole su cui sono state investite risorse ingenti e di cui si conoscono i dati preliminari di *safety* ed *efficacy* di essere studiate e modificate per verificarne l'efficacia su altri *target*, accelerando ed ottimizzando quindi il processo di selezione di nuovi composti.

Sistemi di ML hanno dimostrato di poter rivalutare e suggerire una nuova sperimentazione in altre indicazioni in composti la cui sperimentazione clinica è stata interrotta. Uno di questi composti è il bavisant, inibitore dei recettori istaminergici H3 inizialmente in sviluppo in fase II per lo studio del disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività, la cui sperimentazione è stata ampliata per il trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson⁽⁵³⁾.

Esperienza nell'industria del farmaco

Per superare i limiti di risorse, tempi ed inefficienza tipici dello sviluppo di nuovi composti molte compagnie farmaceutiche stanno esplorando e, in alcuni casi, applicando l'utilizzo di intelligenza artificiale nelle diverse fasi della R&S del farmaco. In anni recenti l'applicazione di queste tecnologie al settore farmaceutico nasce dal trasferimento tecnologico da *start-up* specializzate che collaborano a vario titolo con realtà consolidate nel settore. Una recente stima, in continuo aggiornamento, di questo fenomeno documenta ben 129 *startups*⁽⁵⁴⁾ impegnate nell'utilizzo di *Artificial Intelligence* nel *Drug Discovery* le quali forniscono alle compagnie farmaceutiche una serie di servizi classificabili nelle diverse finalità quali: 1) aggregazione e sintesi di informazioni; 2) comprensione dei meccanismi di patologia; 3) generazione di dati e modelli; 4) *repurposing* di farmaci esistenti; 5) generazione di nuovi composti candidati; 6) validazione e ottimizzazione dei composti candidati; 7) *drug design*; 8) disegno sperimentazioni precliniche; 9) esecuzione di sperimentazioni precliniche; 10) disegno di *trials* clinici; 11) reclutamento di pazienti per sperimentazioni cliniche; 12) ottimizzazione dei *trials* clinici; 13) pubblicazione di dati.

Sono attualmente almeno 30 le compagnie farmaceutiche che hanno avviato programmi di intelligenza artificiale per la R&S del farmaco, sia all'interno della propria organizzazione sia attraverso collaborazioni con *startup*⁽⁵⁵⁾. La grande opportunità offerta da questi nuovi approcci in associazione alla necessità di condivisione di dati ha portato anche a collaborazioni tra privati e collaborazioni miste pubblico-privato come nel caso della piattaforma *Open Targets Validation Platform* liberamente accessibile (<https://www.targetvalidation.org>). Quest'ultima è una piattaforma di integrazione e visualizzazione dei dati che fornisce evidenze sull'associazione di bersagli farmacologici noti e potenziali con malattie.

Ogni *target* farmacologico è collegato a una malattia utilizzando dati a livello genomico provenienti da un'ampia gamma di fonti di dati, permettendo ai ricercatori di interrogare la piattaforma ed ottenere immediatamente informazioni su oltre 20 mila *target* che, sulla base di oltre 3 milioni di associazioni, sono correlati a oltre 10 mila patologie.

Conclusioni

In conclusione, l'intelligenza artificiale ha la capacità di intervenire potenziando la capacità di identificare nuovi *target* potenziali, scoprire nuove molecole, predire il funzionamento dei composti e la tossicità, creare un utilizzo personalizzato dei composti sulla base di marcatori genici. La sua maggiore aspettativa interessa la riduzione della principale criticità della R&S del farmaco, ovvero il tasso di fallimento nello sviluppo clinico. Difatti anche recenti valutazioni retrospettive trasversali della struttura dei processi industriali tradizionali e la successiva applicazione delle "*lessons learned*" hanno prodotto un tasso di successo dei composti candidati non superiore al 19%⁽⁵⁶⁾.

Ma prima che qualsiasi tecnologia di intelligenza artificiale possa dominare i processi di scoperta e sviluppo del farmaco è necessario che uno o più progetti mantengano le proprie promesse. Esistono difatti, ad oggi, diverse criticità riguardo l'applicazione di questa tecnologia in questo settore, come la disponibilità di grandi quantità di dati affidabili utili al *training* della macchina sul quale si basa la *performance* della mansione che viene poi richiesta alla stessa; inoltre i meccanismi di *deep learning* sono in parte ancora sconosciuti. Così come i meccanismi neurofisiologi-

ci dell'encefalo umano sono difficili da comprendere dall'esterno, allo stesso modo i *network* computazionali sono troppo complessi affinché il ricercatore comprenda la profonda natura di quanto suggerito dalla macchina. A questo si aggiunge la mancanza di linea guida e protocolli condivisi sulle modalità di *training* e correzioni della macchina necessari a questo scopo durante il processo stesso.

Non è la prima volta infatti che le compagnie farmaceutiche si affidano a soluzioni *high tech* per aumentare la produttività di R&S. L'introduzione dello *high throughput screening*, con l'uso di *robot* per testare rapidamente milioni di molecole, ha generato enormi quantità di composti nei primi anni del 2000, ma non è ancora riuscita a risolvere le inefficienze nel processo di ricerca. Se nel prossimo futuro, come atteso, la tecnologia dell'intelligenza artificiale saprà convogliare l'analisi automatizzata ed integrata di tutti i dati necessari allo sviluppo di un farmaco (*docking* molecolare, simulazioni di chemioformatica, bioinformatica, dati di -omica) è plausibile che si potrà assistere ad una vera rivoluzione di come la ricerca mette a disposizione nuovi composti per affrontare i bisogni di salute della popolazione mondiale.

Bibliografia

1. DiMasi, JA, et al. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016; 47: 20-33.
2. Wong CH, et al. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* 2019; 20: 273-86.
3. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. ESA/P/WP/248.
4. Griggs RC, et al. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 20-6.
5. Harrison RK. Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 817-8.
6. Duch W, et al. Artificial intelligence approaches for rational drug design and discovery. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1497-1508.
7. Sliwoski G, et al. Computational methods in drug discovery. *Pharmacol Rev* 2014; 66: 334-95.
8. Gantz J, Reinsel D. The digital universe decade—are you ready (2010).

- <http://www.emc.com/collateral/analyst-reports/idcdigital-universe-are-you-ready.pdf> (2012).
9. Ekins S. The next era: Deep learning in pharmaceutical research. *Pharm Res* 2016; 33: 2594-603.
 10. Chen H, et al. The rise of deep learning in drug discovery. *Drug Discov Today* 2018; 23: 1241-50.
 11. Chen Y, et al. IBM Watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clin Ther* 2016; 38: 688-701.
 12. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Med* 2019; 25: 44.
 13. Korotcov A, et al. Comparison of deep learning with multiple machine learning methods and metrics using diverse drug discovery data sets. *Mol Pharm* 2017; 14: 4462-75.
 14. Hunter P. The inflammation theory of disease: The growing realization that chronic inflammation is crucial in many diseases opens new avenues for treatment. *EMBO Rep* 2012; 13: 968-70.
 15. Gerstein HC, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study, Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2. *N Eng J Med* 2008; 358: 2545-59.
 16. Nelson MR, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nature Genet* 2015; 47: 856.
 17. King EA, et al. Are drug targets with genetic support twice as likely to be approved? Revised estimates of the impact of genetic support for drug mechanisms on the probability of drug approval. *BioRxiv* 2019: 513945. doi: <https://doi.org/10.1101/513945>.
 18. Lombardo R, Priami C. Graphical modeling meets systems pharmacology. *Gene Regul Syst Biol* 2017; 11: 1177625017691937. doi: 10.1177/1177625017691937.
 19. Lauria M, et al. SCUDDO: a tool for signature-based clustering of expression profiles. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: W188-W92.
 20. Nassiri I, et al. Systems view of adipogenesis via novel omics-driven and tissue-specific activity scoring of network functional modules. *Sci Rep* 2016; 6: 28851.
 21. Spencer M, et al. A deep learning network approach to ab initio protein secondary structure prediction. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinf* 2015; 12: 103-12.
 22. Higuero AP, et al. Protein-protein interactions as druggable targets: recent technological advances. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 791-6.
 23. Shin W-H, et al. In silico structure-based approaches to discover protein-protein interaction-targeting drugs. *Methods* 2017; 131: 22-2.

24. Valkov E, et al. Targeting protein–protein interactions and fragment-based drug discovery. In: *Fragment-Based Drug Discovery and X-Ray Crystallography*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011; 145-79.
25. Du T, et al. Prediction of residue-residue contact matrix for protein-protein interaction with Fisher score features and deep learning. *Methods* 2016; 110: 97-105.
26. Torng W, Russ BA. 3D deep convolutional neural networks for amino acid environment similarity analysis. *BMC Bioinformatics* 2017; 18: 302.
27. Hughes JP, et al. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 1239-49.
28. Chen Y-C. Beware of docking! *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 78-95.
29. Wermuth CG, et al. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure Appl Chem* 1998; 70: 1129-43.
30. Unterthiner T, et al. Deep learning as an opportunity in virtual screening. *Proceedings of the deep learning workshop at NIPS*. 2014; 27.
31. Esposito EX, et al. Methods for applying the quantitative structure-activity relationship paradigm. *Methods Mol Biol* 2004; 275: 131-214.
32. Corwin H, Fujita T. ρ - σ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1616-26.
33. Wang T, et al. Quantitative structure–activity relationship: promising advances in drug discovery platforms. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: 1283-300.
34. Ma J, et al. Deep neural nets as a method for quantitative structure-activity relationships. *J Chem Inf Model* 2015; 55: 263-74.
35. Mullard A. The drug-maker's guide to the galaxy. *Nature* 2017; 549: 445-7.
36. Gómez-Bombarelli R, et al. Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules. *ACS Cent Sci* 2018; 4: 268-76.
37. Popova M, et al. Deep reinforcement learning for de novo drug design. *Sci Adv* 2018; 4: eaap7885.
38. Olivecrona M, et al. Molecular de-novo design through deep reinforcement learning. *J Cheminform* 2017; 9: 48.
39. Coley CW, et al. Machine learning in computer-aided synthesis planning. *Acc Chem Res* 2018; 51: 1281-9.
40. Segler MHS, et al. Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI. *Nature* 2018; 555: 604-10.
41. Giri S, Bader A. A low-cost, high-quality new drug discovery process using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Drug Discov Today* 2015; 20: 37-49.
42. Huang R, et al. Modelling the Tox21 10 K chemical profiles for in vivo toxicity prediction and mechanism characterization.

- Nat Commun* 2016; 7: 10425.
43. Xu Y, et al. Deep learning based regression and multiclass models for acute oral toxicity prediction with automatic chemical feature extraction. *J Chemical Inf Model* 2017; 57: 2672-85.
 44. Coley CW, et al. Convolutional embedding of attributed molecular graphs for physical property prediction. *J Chemical Information Model* 2017; 57: 1757-72.
 45. Wang S, et al. ADMET evaluation in drug discovery. 16. Predicting hERG blockers by combining multiple pharmacophores and machine learning approaches. *Mol Pharm* 2016; 13: 2855-66.
 46. Lombardo F, Yankang J. In silico prediction of volume of distribution in humans. Extensive data set and the exploration of linear and nonlinear methods coupled with molecular interaction fields descriptors. *J Chemical Inf Model* 2016; 56: 2042-52.
 47. Zaretsky J, et al. XenoSite: accurately predicting CYP-mediated sites of metabolism with neural networks. *J Chemical Inf Model* 2013; 53: 3373-83.
 48. Lombardo F, et al. Clearance mechanism assignment and total clearance prediction in human based upon in silico models. *J Med Chem* 2014; 57: 4397-405.
 49. Kearnes S, et al. Modeling industrial ADMET data with multitask networks. *arXiv preprint* 2016; arXiv:1606.08793.
 50. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Reviews Drug Discov* 2004; 3: 673 - 83.
 51. Lotfi Shahreza M, et al. A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform* 2017; 19: 878-92.
 52. Luo Y, et al. A network integration approach for drug-target interaction prediction and computational drug repositioning from heterogeneous information. *Nat Commun* 2017; 8: 573.
 53. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194217?term=bavisant&rank=2>. April 2019.
 54. Smith S. 129 startups using artificial intelligence in drug discovery. BenchSci (April 2019). <https://blog.benchsci.com/startups-using-artificial-intelligence-in-drug-discovery>.
 55. Smith S. 30 pharma companies using artificial intelligence in drug discovery. The BechSci blog (April 2019). <https://blog.benchsci.com/pharma-companies-using-artificial-intelligence-in-drug-discovery>.
 56. Morgan P, et al. Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 167-81.

Un nuovo ecosistema per la salute delle persone con malattia cronica

Il caso dell'asma e della BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva

I primi decenni del nuovo secolo sono caratterizzati da una profonda evoluzione sociale e tecnologica, con importanti implicazioni per la persona e la sua salute. L'evoluzione sociale ha reso il paziente sempre più consapevole del proprio ruolo decisionale nei processi di ricerca e di assistenza, mentre l'evoluzione tecnologica rende possibile un reale ed effettivo coinvolgimento in questi processi. La convergenza di questi fattori determina una trasformazione sociale e digitale che modifica le modalità di cura delle malattie, in particolare croniche ed attraverso lo sviluppo di un nuovo ecosistema terapeutico, consente di raggiungere migliori livelli di salute per i pazienti⁽¹⁾.

Tale ecosistema è caratterizzato dalla integrazione di interventi prescritti dal medico con programmi di supporto per il paziente. Il trattamento di malattie croniche respiratorie quali asma e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) consente di precisare meglio caratteristiche ed ambito di applicazioni di tale modello, che viene proposto alla discussione con tutte le parti interessate al miglioramento della qualità delle cure e della salute.

1. Associazione Pazienti BPCO onlus, Roma - I

2. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università di Foggia, Foggia

3. Amiko Digital Health, London - UK

4. Ospedale Guido Salvini, Garbagnate (MI) - I

5. Medico di Medicina Generale, Cologno Monzese (MI) - I

6. Fondazione Smith Kline, Verona - I

1. Prevenzione vaccinale

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017 – 2019 prevede le seguenti 7 vaccinazioni raccomandate per le persone con malattie polmonari croniche (asma e BPCO): quelle contro influenza, infezione pneumococcica, morbillo, parotite, rosolia, varicella, Herpes zoster (questa ultima per i soli pazienti con BPCO)⁽²⁾. Una ulteriore vaccinazione, per la pertosse, raccomandata per tutte le persone adulte ogni 10 anni, è di dimostrata efficacia nella riduzione della ospedalizzazione delle persone con BPCO. Un vaccino sperimentale contro *Haemophilus Influenzae* non tipizzabile (NTHi) è inoltre in fase di sviluppo clinico per la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO⁽³⁾.

Ad oggi la copertura vaccinale nei pazienti con BPCO in Italia è pari al 25% e al 35% rispettivamente per le vaccinazioni antinfluenzale e anti pneumococcica, assolutamente inadeguata ad offrire la prevenzione di patologie trasmissibili in grado di aggravare la malattia respiratoria del paziente⁽⁴⁾.

La scarsa consapevolezza dei pazienti e soprattutto degli operatori sanitari è tra i fattori primari alla base di questa situazione⁽⁵⁾, che può essere modificata solo attraverso interventi di informazione, formazione ed educazione sanitaria condotti capillarmente a livello territoriale da istituzioni sanitarie e associazioni scientifiche professionali con la collaborazione delle associazioni dei pazienti.

2. Terapia farmacologica

La ricerca ha reso disponibili negli ultimi decenni una serie di classi farmacologiche di natura chimica, le quali variamente combinate tra loro possono assicurare in una maggioranza di pazienti - pur senza determinare guarigione della malattia e modificarne la sua progressione - un controllo adeguato delle condizioni cliniche ed assicurare al paziente una buona qualità di vita.

La combinazione - estemporanea e fissa - dei composti appartenenti a 3 diverse classi (ICS, LABA, LAMA) ha permesso di migliorare ulteriormente gli esiti di salute⁽⁶⁾.

Sono state inoltre progressivamente migliorate le caratteristiche di usabilità degli inalatori, limitando al minimo il numero delle manovre necessarie al loro uso e dotando tali dispositivi di tecnologie in grado di av-

visare il paziente sulla effettiva assunzione del farmaco⁽⁷⁾.

Sono stati poi sviluppati ed oggi sono disponibili composti biologici in grado di inibire l'attività di varie citochine infiammatorie per il trattamento dell'asma⁽⁸⁾ ed in fase ancora sperimentale della BPCO⁽⁹⁾.

Riprodurre nella pratica medica della vita reale i risultati terapeutici ottenuti con queste diverse classi e combinazioni di farmaci è alquanto difficile. Si tratta infatti di risultati ottenuti nel contesto della sperimentazione clinica controllata, nella quale vengono artificialmente create condizioni che permettono di ottimizzare i risultati della terapia, assicurando la maggior aderenza possibile del paziente alla terapia e l'osservanza delle diverse condizioni necessarie affinché tale terapia eserciti il proprio effetto.

3. Terapia Digitale DTx

La Terapia Digitale (*Digital Therapeutics*, *DTx*) rappresenta una nuova generazione di interventi terapeutici che utilizza il *software* quale principio attivo della terapia stessa per produrre un beneficio clinicamente rilevante⁽¹⁰⁾. Tali terapie vengono:

- a. sviluppate attraverso la sperimentazione clinica controllata e pertanto secondo il metodo classico della randomizzazione e del confronto con una alternativa terapeutica, con l'obiettivo di dimostrare efficacia e tollerabilità almeno non inferiori a quelle della terapia *standard* di riferimento;
- b. autorizzate da enti regolatori sulla base della documentazione prodotta nello sviluppo clinico;
- c. prescritte da un medico curante, secondo modalità differenziate a seconda della loro natura.

Le modalità della loro valutazione e della loro copertura ai fini del rimborso e della loro introduzione nella pratica medica e sanitaria sono attualmente oggetto di discussione⁽¹¹⁾.

Nel caso di asma e BPCO, la terapia digitale è disponibile in forma di sensori aggiunti o integrati nell'inalatore, in grado di rilevare le vibrazioni associate alla apertura del cappuccio, alla inalazione del principio attivo farmacologico, alla chiusura del cappuccio. Queste informazioni vengono trasmesse dal sensore ad una *mApp* del telefono del paziente attraverso un collegamento via *bluetooth* e dalla *mApp* trasferite nel *cloud* da dove possono essere scaricate dal medico e gestite attraverso un *dashboard* dedicato sul suo PC⁽¹²⁾.

Attraverso sistemi di intelligenza artificiale, tali informazioni possono essere elaborate per determinare i tempi della assunzione del farmaco e per documentare la qualità della inalazione stessa, ad esempio attraverso la stima del picco di flusso inspiratorio.

Sono inoltre trasferite dal medico al paziente, visibili sulla App, informazioni per favorire la gestione della malattia, sia di natura educativa che logistica (prenotazioni di visite, esami etc).

Tali sistemi permettono inoltre di condurre ricerche cliniche dedicate, in condizioni di assoluta vita reale del paziente.

Si tratta di sistemi in grado non tanto di registrare l'effettiva assunzione del farmaco e consentire solo la valutazione dell'aderenza del paziente alla terapia prescritta e la qualità della inalazione effettuata, quanto di rendere il paziente *empowered* nei confronti della sua malattia. Attraverso tale conversione mentale, la persona con asma o BPCO non è più passiva nei confronti dell'intervento medico e sanitario, ma grazie alle opportunità della nuova tecnologia opera con un ruolo di primo gestore degli interventi terapeutici condotti nei suoi confronti⁽¹³⁾.

4. Programmi di Supporto al Paziente - PSP

Nel contesto della pratica medica nella vita reale, caratterizzata da un contatto assai meno frequente del paziente con la struttura sanitaria, talora causato dalla sua oggettiva difficoltà a raggiungere le strutture stesse e dalla presenza di diverse condizioni patologiche e terapeutiche associate, i risultati delle terapie per il trattamento delle malattie croniche sono dunque inferiori rispetto a quelli prodotti nel contesto artificiale della sperimentazione clinica⁽¹⁾.

In tali situazioni, obiettivo dei *Programmi di Supporto al Paziente* è aiutare il paziente ad assumere la terapia nelle migliori condizioni, ricreando per quanto possibile - attraverso supporti digitali o interventi organizzativi - le condizioni nelle quali sono stati ottenuti i migliori risultati⁽¹⁴⁾.

Per quanto riguarda le soluzioni digitali, si tratta soprattutto di *mApp* disegnate e sviluppate con l'intento di supportare il paziente nella gestione della propria malattia e terapia, ma senza una dimostrazione sperimentale degli eventuali benefici. Le *mApp* più scaricate per asma e BPCO possono rendere più agevole il trattamento e consentire una migliore gestione della malattia attraverso⁽¹⁵⁾:

- monitoraggio (ad esempio dei sintomi dell'asma o della BPCO e dell'assunzione di farmaci)
- registrazione (ad esempio di manifestazioni di rinite allergica o di fattori scatenanti dell'asma)
 - *reporting* e controllo (ad esempio, condivisione con i medici del diario dell'asma o BPCO e dei progressi terapeutici)
 - raccomandazioni (ad esempio, per lo specialista delle vie respiratorie più vicino)
 - educazione sanitaria (ad esempio, indicazioni sulla tecnica corretta di utilizzo del proprio inalatore)
 - personalizzazione della terapia (ad esempio, registro del picco di flusso espiratorio, rilevamento di eventuali modifiche importanti per il controllo dell'asma o BPCO del paziente)
 - promemoria (ad esempio, per l'assunzione della dose).

Sebbene queste applicazioni possano fornire un aiuto per il paziente con asma o BPCO a gestire meglio la propria condizione e alcune consentano agli operatori sanitari di avere quasi in tempo reale una visione completa della salute dei loro pazienti, il numero di *download* è ancora assai limitato e la quota di utenti attivi risulta inferiore all'1% del numero potenziale, una tra le più basse in assoluto nell'ambito delle malattie croniche⁽¹⁶⁾.

Diversamente dagli interventi digitali, i *Programmi di Supporto al Paziente* di natura organizzativa e logistica prevedono il supporto di personale medico ed infermieristico a domicilio del paziente, per evitare la necessità di recarsi presso strutture sanitarie a pazienti in difficoltà.

Nel settore delle vaccinazioni del paziente a rischio, nell'attuale e prossimo scenario pugliese di integrazione tra i gestionali dei medici curanti e l'anagrafe vaccinale regionale è stata già disegnata l'alimentazione automatizzata *real time* del cartellino vaccinale dell'adulto *web/mobile*.

Conclusioni

Per migliorare la terapia dell'asma e della BPCO sono stati recentemente introdotti nella pratica medica nuovi inalatori in grado di ridurre gli errori critici dei pazienti, combinazioni di farmaci multipli in singolo inalatore e nuove terapie biotecnologiche. Nuovi vaccini indicati in modo specifico per il paziente con BPCO sono attualmente in fase avanzata di sviluppo.

Con una copertura vaccinale antinfluenzale del 25%, un'aderenza al-

la terapia inferiore al 20%, un utilizzo di terapie digitali ancora prossimo allo 0% e di programmi digitali di supporto al paziente dell'1%, siamo ancora lontani dall'offrire al paziente con asma e BPCO una terapia integrata in grado di assicurare il miglior esito terapeutico oggi disponibile.

Si tratta di condizioni che possono addirittura generare il rischio di rendere inutile la ricerca di nuovi composti, destinati ad un utilizzo nelle medesime modalità di quelli già disponibili.

Oggi la convergenza della trasformazione sociale e del nuovo ruolo del paziente con la trasformazione digitale e tecnologica permette di aggiornare i modelli di diagnosi e terapia di numerose malattie croniche, rendendo più intelligente (“*smart disease*”, “*smart Asthma*”, “*smart COPD*”) l’approccio alla loro gestione. Attraverso l’ottimizzazione degli esiti clinici delle terapie esistenti, viene fornito sia il razionale che la giustificazione alla ricerca delle nuove terapie, consentendo l’identificazione mirata delle aree di bisogno residuale. Attraverso l’interfaccia *user friendly* di una *mApp* dedicata, un classico strumento utile per mantenere il ricordo dei vaccini effettuati e come sistema promemoria per quelli da effettuare, migliora il dialogo e lo scambio di informazioni e rende più partecipi sia i pazienti che i medici nell’aderenza ai *target* di prevenzione⁽¹⁾.

L’Italia è un paese in ritardo sia nella trasformazione sociale che tecnologica, con carenze a livello infrastrutturale per quanto riguarda i processi di digitalizzazione e con livelli di conoscenza e consapevolezza tra cittadini, pazienti ed operatori sanitari inferiori ad altri paesi.

Questa trasformazione non può essere contrastata o rallentata, ma solo gestita. Il nostro ritardo può essere gestito qualora il paese sia in grado di usare l’esperienza di altri paesi, di pianificare interventi educativi e formativi appropriati, coinvolgendo tutti gli attori (pazienti, operatori sanitari, istituzioni sanitarie, imprese di tecnologie digitali, imprese farmaceutiche ed altri attori) verso uno stesso obiettivo, portare la ricerca e la gestione delle malattie come asma e BPCO nel 21° secolo. A questo siamo tutti chiamati.

Bibliografia

1. Recchia G. Pharma2020 - Evoluzione della farmacologia terapeutica.
In Clementi F, Fumagalli G “*Farmacologia Generale E Molecolare - 5a edizione*”.
EDRA Milano, 2018

2. Ministero della Salute. Piano nazionale prevenzione vaccinale
<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>
3. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GlaxoSmithkline (GSK) Biologicals' Investigational Vaccine GSK2838504A When Administered to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Persistent Airflow Obstruction
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075541>.
4. Franchi R, Avellini E. Risultati della indagine conoscitiva sulle vaccinazioni (antinfluenzale e antipneumococcica) 2017-2018. *Focus Associazione Italiana Pazienti BPCO Onlus*. 2018 http://www.pazientibpco.it/pages/pubblicazioni/focusBPCO/download/focus_n1_2018.pdf
5. Gramegna A, et al. Knowledge and attitudes on influenza vaccination among Italian physicians specialized in respiratory infections: an Italian Respiratory Society (SIP/IRS) web-based survey. *J Prev Med Hyg* 2018; 59: E128-E31.
6. Gross NJ, Barnes PJ. New Therapies for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195 (2): 159-66.
7. Usmani OS, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018; 19: 10.
8. Drazen JM. New Biologics for Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2533-4.
9. Pavord ID. Biologics and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1983-91.
10. Digital Therapeutic Alliance. Digital Therapeutics: Combining Technology and Evidence-based Medicine to Transform Personalized Patient Care. 2018 https://www.dtxalliance.org/wp-content/uploads/2018/09/DTA-Report_DTX-Industry-Foundations.pdf
11. EyeForPharma. Digital Therapeutics: pharma's threat or opportunity. 2019 <https://www.s3connectedhealth.com/resources/white-papers/digital-therapeutics-pharmas-threat-or-opportunity/>
12. Kikidis D, et al. The Digital Asthma Patient: The History and Future of Inhaler Based Health Monitoring Devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 29: 219-32.
13. Asthma UK. Smart Asthma: real-world implementation of connected devices in the UK to reduce asthma attacks. 2016 https://www.asthma.org.uk/591e6f4b/globalassets/get-involved/external-affairs-campaigns/publications/smart-asthma/auk_smartasthma_feb2017.pdf
14. Blakey JD, et al. Digital Technologies and Adherence in Respiratory Diseases: The Road Ahead. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801147. DOI: 10.1183/13993003.01147-2018

15. Sleurs K, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy* 2019; doi: 10.1111/all.13720.
16. research2guidance. How innovative digital solutions can impact the 1Billion respiratory diseases market: Interview with Lorenzo Consoli, CEO at NuvoAir. 2018 <https://research2guidance.com/how-innovative-digital-solutions-can-impact-the-1billion-respiratory-diseases-market-interview-with-lorenzo-consoli-ceo-at-nuvoair/>

XVIII Conferenza Nazionale sulla Farmaceutica

Le nuove frontiere della negoziazione dei farmaci in Italia

(Catania, 22 febbraio 2019)

La Conferenza Nazionale sulla Farmaceutica, già alla sua diciottesima edizione, ha discusso il tema delle sfide che attendono il sistema regolatorio italiano (nazionale e regionale) rispetto

all'introduzione di terapie innovative che si distinguono dai modelli dei farmaci tradizionali (le cosiddette piccole molecole, *small molecules*), ma anche da quelli dei più recenti farmaci

biotecnologici che già hanno posto il problema dell'applicazione di nuovi schemi di "negoziabilità".

Il tema riguarda le nuove terapie geniche o cellulari, alcune delle quali sono state già negoziate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (per esempio Strimvelis[®], terapia genica per l'ADA-SCID o Holoclar[®] per la deficienza di cellule stromali del limbo oculare). Ma il futuro prossimo è costellato da una miriade di prototipi terapeutici che rappresentano un più avanzato livello di cure e per patologie certamente meno rare: terapie genico-cellulari (*adoptive cell therapies*) come la *CAR-Tcell therapy*, che è in corso di negoziazione per indicazioni onco-ematologiche, ma si prevede potrà essere applicata ad una vasta serie di patologie oncologiche, inclusi diversi tumori solidi; i *tumor agnostic drugs*, farmaci biotecnologici la cui indicazione non riguarda uno o più specifici tumori, ma una famiglia di patologie oncologiche caratterizzate unicamente da una comune mutazione genica, come il larotrectinib; terapie genico-tissutali come quella per l'epidermolisi bollosa (per esempio, l'FCX-007 che consiste nella ingegnerizzazione genetica di lembi di cute del pa-

ziente e reimpianto di essi sullo stesso paziente); terapie con virus modificati come il talimogene laherparepvec, che consiste nella iniezione di herpes virus geneticamente modificati all'interno delle lesioni da melanoma rendendole più sensibili all'azione di un biotecnologico ad attività immunostimolante; terapie digitali, vere e proprie applicazioni per *smart-phone* che in USA sono state registrate alla stessa stregua di terapie farmacologiche.

Il problema di fondo per questi prototipi terapeutici è proprio il fatto di non poter essere comparati a un *benchmark*, poiché essi stessi sono dei *benchmarks*. Ecco che si pone il problema della “negoziabilità” di queste terapie in un contesto contrattuale che nel corso degli ultimi venti anni è stato adattato dall’Autorità regolatoria a modelli che prevedevano sostanzialmente l’applicazione di meccanismi di rimborso in caso di inefficacia clinica o accordi di tipo finanziario che in molti degli esempi riportati risultano del tutto inapplicabili. Infatti, queste terapie prevedono per lo più interventi *one-shot* (ovvero, sono trattamenti che si effettuano in un’unica soluzione) che non permettono verosimilmente una verifica dell’efficacia come nel corso di un trattamento cronico e di conseguenza l’applicazione del modello del *payment-per-performance*. Inoltre, per le loro caratteristiche tecnologiche, determinano alti/altissimi costi che non consentono una dilazione del pagamento a verifica della loro efficacia (che si prevede molto elevata) ma almeno una congrua anticipazione per la copertura delle spese “tecniche” correlate alla produzione del trattamento stesso.

Per la “negoziabilità” di questi trattamenti bisognerà quindi introdurre nuovi modelli contrattuali. Le ipotesi formulabili in ambito oncologico includono, per esempio, un *down-payment* all’effettuazione del trattamento *one-shot* e il pagamento della quota restante in rate collegabili ai tempi di determinazione della “sopravvivenza libera da malattia” (*progression-free survival*) sulla base dei dati provenienti dagli studi registrativi. Un’altra ipotesi è quella del *success fee*, ovvero del pagamento del prezzo intero del trattamento ad un tempo convenuto che corrisponde a quello della rilevazione del minimo livello di “sopravvivenza totale” (*overall survival*) o, in sua assenza, della *progression-free survival* in tempi concordati e comunque compatibili con la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (e la disponibilità del fondo dedicato nel caso di farmaci innovativi) e con le esigenze di *cash-flow* dell’Azienda farmaceutica.

Va da sé che l'argomento rappresenta uno dei nodi focali della politica sanitaria del nostro Paese, dato che esprime pienamente il problema della ricerca di equilibrio tra la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale e l'impatto che su questo viene generato dal costo di farmaci e trattamenti innovativi. La politica dell'accesso ai trattamenti innovativi citati in premessa ha una forte ricaduta a livello regionale non solo perché essi saranno gestiti sostanzialmente solo a livello ospedaliero, ma anche perché la loro praticabilità implica l'identificazione di centri di riferimento o di eccellenza che obbligatoriamente devono rispondere a criteri tecnico organizzativi che al momento solo alcuni ospedali del Centro-Nord possiedono. Si auspica, quindi, un intervento mirato perché Regioni con la necessaria *expertise* identificabile in diversi centri clinici di comprovata e riconosciuta eccellenza non rimangano esclusi dal circuito di fattibilità di queste terapie.

Modello di analisi dell'*insight*: l'importanza dell'ascolto attivo di medici e pazienti

ABSTRACT

Scopo: Presentazione di un modello strutturato di analisi degli *insight* di medici e pazienti, sviluppato da *Medical Information* (MI) e applicato ai prodotti GlaxoSmithKline (GSK). L'analisi degli *insight* raccolti permette di costruire, sui bisogni emersi, un processo di comunicazione in cui sia il medico che il paziente sono posti al centro dell'attenzione.

Metodo: Gli *insight* provenienti da operatori sanitari e pazienti sono stati raccolti direttamente dal *team* di *Medical Information* di GSK e da altre funzioni aziendali, come *Medical Science Liaison** (MSL). Tutti gli *insight* relativi all'area terapeutica di interesse, in questo caso quella respiratoria, sono stati stratificati secondo categorie predefinite e analizzati in maniera strutturata secondo l'applicazione di un modello standardizzato. Il prodotto di riferimento è mepolizumab (Nucala), un anticorpo monoclonale anti IL-5 utilizzato per il trattamento dell'asma eosinofilo refrattario grave.

Risultati: Nel periodo di riferimento gennaio 2017- marzo 2018, il numero totale di *insight* analizzati è stato di 1089, a fronte di 4114 quesiti scientifici.

1. Medical Excellence & Governance, GlaxoSmithKline, Verona

2. Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

3. Fondazione Smith Kline

**Medical Science Liaison*: figura professionale in ambito sanitario che si occupa di costruire relazioni con i maggiori *leader* nel campo clinico (*Key Opinion Leaders, KOL*)

ci su mepolizumab (Nucala); in particolare, *Medical Information* ha raccolto 818 *insight* attraverso diversi canali di comunicazione, come telefono, *chat*, *e-mail* e congressi scientifici, mentre 271 *insight* sono stati raccolti durante le interazioni tra MSL e clinici (*Health Care Professional, HCP*). Dall'analisi sono emersi diversi temi di interesse per medici e pazienti, per esempio in termini di efficacia, sicurezza, confronto con altri approcci terapeutici.

Discussione: La raccolta e il monitoraggio degli *insight* provenienti dagli operatori sanitari e dai pazienti permette un'attenta valutazione dei bisogni alla base delle richieste di informazioni scientifiche relative al prodotto. L'integrazione della voce del paziente e dell'operatore sanitario nei processi aziendali permette l'identificazione e attuazione delle linee d'azione necessarie al miglioramento della pratica clinica.

Background: l'importanza dell'ascolto attivo

Nell'era di *internet*, la continua possibilità di accesso all'informazione attraverso strumenti digitali ha sollevato la questione dell'importanza di fornire a medici e pazienti informazioni scientifiche basate sul più alto livello di evidenza⁽¹⁾. Le richieste di informazioni da parte di pazienti, cittadini e operatori sanitari sull'utilizzo, l'efficacia e la sicurezza di un determinato medicinale sono fondamentali per capire quali siano le eventuali criticità e i punti di forza del prodotto nella pratica clinica quotidiana e come le terapie vengano vissute dai pazienti e dai *caregiver*.

Per un'azienda farmaceutica è dunque fondamentale strutturare un sistema efficace di ascolto delle opinioni di medici e pazienti sui propri prodotti o sulla patologia, per conoscere e comprendere il livello di gradimento dell'informazione scientifica proposta e i bisogni insoddisfatti legati alle terapie disponibili. Inoltre, la possibilità di accesso ad un'informazione scientifica sempre più disponibile, puntuale e affidabile favorisce il processo comunicativo tra medico e paziente, apportandone un beneficio nella pratica clinica⁽²⁾. Di fondamentale importanza è quindi saper cogliere, a fronte di una richiesta di informazioni scientifiche, l'*insight*, termine inglese che significa letteralmente "vedere dentro" e utilizzato per definire il "concetto essenziale" (bisogno, idea, barriera mentale, ecc.) che un ascolto "attivo" può catturare dall'interlocutore.

L'ascolto è un continuo processo di selezione e l'ascolto attivo rappresenta il livello più alto ed efficace: richiede la capacità di riporre la più

completa attenzione su quello che l'interlocutore sta comunicando, liberando il più possibile la mente dai pensieri già strutturati per costruirne di nuovi attraverso la raccolta, la parafrasi e la catalogazione del messaggio dell'interlocutore⁽³⁾.

Ciò consente di cogliere il vero *insight* alla base delle richieste e dei quesiti, definendo tale concetto come “*il punto di vista che emerge da una situazione di interazione e di collaborazione tra chi lo enuncia (Pazienti/Cittadini) e chi lo raccoglie/acquisisce (es. azienda farmaceutica) e che spiega il perché, le motivazioni (esigenze, bisogni, dubbi, ostacoli, emozioni) che stanno alla base di determinati comportamenti e azioni. Include una dimensione comportamentale e anche una dimensione psicologica*”⁽⁴⁾.

L'attenzione su quella che può essere quindi definita “la voce del *customer*” risulta dunque di fondamentale importanza nell'ottica di un sempre maggiore ricerca di miglioramento del benessere clinico del paziente e della gestione della patologia.

L'obiettivo è quindi quello di ridefinire e sviluppare strategie di raccolta e analisi degli *insight* degli operatori sanitari e dei pazienti, che diventano così parte attiva nel processo di miglioramento della pratica clinica.

Materiali e metodo

Gli *insight* raccolti e analizzati sono stati quelli relativi al prodotto di GSK mepolizumab (Nucala), anticorpo monoclonale anti IL-5 indicato per il trattamento dell'asma eosinofilo refrattario severo, autorizzato dalla Commissione Europea il 2 dicembre 2015⁽⁵⁾.

Sono stati considerati sia gli *insight* provenienti da operatore sanitario (medico, farmacista, infermiere, ecc.) sia quelli da provenienti da paziente.

La raccolta degli *insight* di medici e pazienti da parte del *team* di *Medical Information (MI)* GSK è avvenuta attraverso diversi canali comunicativi: *e-mail*, telefono, *chat*, congressi scientifici; la funzione MSL (*Medical Science Liaison*) ha riportato gli *insight* provenienti dalle interazioni dirette con gli operatori sanitari attraverso l'utilizzo di un *panel* predefinito di domande, utilizzato come guida per la discussione tra clinico e funzione aziendale.

Tutti gli *insight*, raccolti da MI e MSL, sono stati inseriti all'interno di *database* aziendali (WISDOM® per MI e Veeva® per MSL) e analizzati da MI in collaborazione con il *team* dell'area terapeutica respiratoria.

Tabella 1 - Esempio di categorie emerse durante l'interazione MSL/HCP

Dati clinici
Tollerabilità; Sicurezza
Posologia; Somministrazione
Popolazioni speciali di pazienti
Dati epidemiologici
Altre categorie
<i>GSK data are for internal use only</i>

Un esempio delle più frequenti categorie valutate durante l'interazione con l'operatore sanitario è riportato in *tabella 1*.

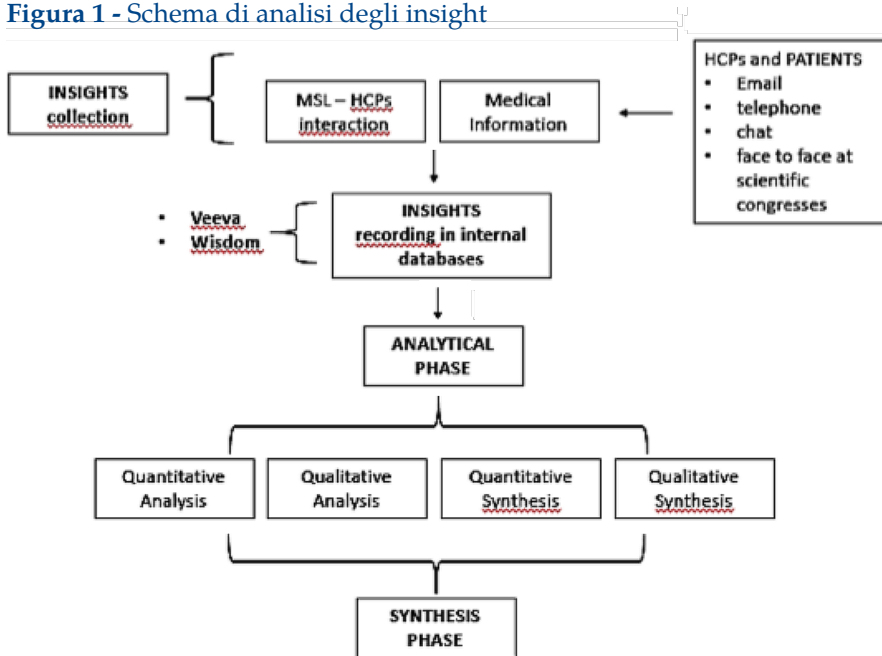
Il periodo valutato per l'analisi degli *insight* è stato di 15 mesi, da gennaio 2017 (mese precedente il lancio del prodotto) fino a marzo 2018.

Il metodo di analisi degli *insight*, distinto in fase Analitica e fase di Sintesi, è rappresentato in *figura 1*.

Fase analitica

Dopo aver caricato su una piattaforma virtuale i *report* degli incontri con i clinici e gli *insight* emersi dall'interazione con il paziente, essi vengono analizzati e smembrati nelle loro componenti essenziali in base ai

Figura 1 - Schema di analisi degli insight



singoli concetti espressi. Tali concetti vengono poi catalogati all'interno di griglie (*tabella 2*) che presentano una base pre-strutturata ma con la possibilità di essere in parte costruita in corso di analisi. I messaggi provenienti dai medici e dai pazienti vengono riportati nel modo più fedele possibile e vanno a costituire la "*voice of customer*".

Tabella 2 - Esempio di griglia utilizzata dalla funzione MSL

	Insight 1: clinical data	Insight 2: clinical trials	Insight 3: therapy, administration	Insight 4: epidemiology	Insight 5: clinical data	Insight 6: therapy, administration
HCP n.1			X		X	
HCP n.2		X				X

GSK data are for internal use only

1. Analisi quantitativa: i risultati della prima fase vengono elaborati graficamente ed espressi mediante il calcolo di percentuali.

2. Analisi qualitativa: ai concetti viene collegato un "*mood*" (positivo, negativo, neutro), espresso anche cromaticamente (*figura 2*). Il *mood* positivo è rappresentato dal colore verde, che esprime un *feedback* di interesse e condivisione proveniente dall'operatore sanitario o dal paziente; il *mood* negativo, rappresentato dal colore rosso, esprime problematiche riguardanti la pratica clinica o la quotidianità del paziente; i concetti più neutrali sono invece catalogati con il colore giallo. Per l'analisi degli *insight* raccolti da *Medical Information* sono state utilizzate ulteriori categorie, quali ad esempio "*journey*" che indica le tappe che hanno portato il paziente a richiedere informazioni a più figure professionali (infermiere, medico, farmacista) per un migliore utilizzo del prodotto.

3. Sintesi quantitativa: tutti gli elementi analizzati vengono sintetizzati globalmente in maniera numerica secondo diverse variabili, come distribuzione regionale e tipologia di richiedente (medico, paziente, altro operatore sanitario).

4. Sintesi qualitativa: per ogni *item* emerso viene identificato il

Figura 2 - Rappresentazione cromatica dei differenti mood degli insight



Positive feedback



Neutral concept



Negative feedback

mood generale, ossia viene espresso il “valore emotivo” che emerge globalmente dall’analisi della “voce” della comunità scientifica e dai pazienti.

Fase di sintesi dei risultati

1. Realizzazione di un diagramma di tutti gli *insight*, con relative percentuali numeriche e con i *mood* correlati

2. Attribuzione di un *mood* generale del totale degli *insight* raccolti

3. Sintesi, in una visione sinottica, degli argomenti maggiormente apprezzati come pure di dubbi, ostacoli, *gap* di informazione, aspettative (TOP *insight*)

Viene poi definito un livello di concordanza dei clinici con i dati presentati da GSK: tale livello è considerato critico o negativo quando la percentuale di *insight* positivi raccolti da MSL per uno specifico argomento è inferiore al 50%.

Risultati

Il numero totale di *insight* raccolti direttamente da MI è stato di 818 mentre quelli provenienti dalle interazioni tra MSL e operatori sanitari è stato di 271.

Come mostrato in *tabella 3*, l’analisi finale rappresenta il risultato dell’analisi qualitativa e quantitativa condotta su tutti gli *insight* considerati.

Per l’analisi quantitativa si fa riferimento al valore numerico, espresso in percentuale, degli argomenti e ambiti maggiormente richiesti in termini di approfondimenti, documentazione scientifica, chiarimenti da parte sia dell’operatore sanitario che del paziente.

Per l’analisi qualitativa viene invece riportato il livello di concordanza dell’operatore sanitario relativo ad uno specifico argomento/categoria, indicandone anche il *mood* generale attribuitogli (rosso/giallo/verde).

Tutti gli *insight* raccolti sia da MI che dagli MSL durante le interazioni con i pazienti e gli operatori sanitari vengono analizzati sulla base delle differenti categorie di appartenenza (*figura 3*): dati clinici, dosaggio, patologia, epidemiologia, sicurezza, aderenza alla terapia, ecc.

Inoltre, ad ogni *insight* viene attribuita una parola chiave, rappresentata nella forma di *hashtag* (#), per riassumerne un concetto attraverso poche semplici parole.

Dall’analisi sono emersi gli argomenti di maggiore interesse, rappresentati sia come *topic* positivi (TOP positivi) sia come *topic* critici (TOP negativi) (*figura 4*).

Tabella 3 - Analisi *insight*: esempio di risultati

	Month	YTD	YTD Area 1	YTD Area 2	YTD Area 3	YTD Area 4
Insight 1: disease state	91%	91%	0%	86%	93%	100%
Insight 2: disease state	38%	50%	0%	ND; 50%	50%	0%
Insight 3: disease state	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Insight 4: clinical data	29%	46%	0%	100%	30%	0%
Insight 5: clinical data	25%	34%	0%	38%	31%	100%
Insight 6: special population	40%	62%	0%	83%	43%	0%
Insight 7: dosage, composition	25%	20%	0%	100%	ND; 75%	0%
Insight 8: clinical data	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Other Insight	100%	40%	0%	ND; 100%	100%	100%
General Mood	53%	59%	100%	65%	54%	100%

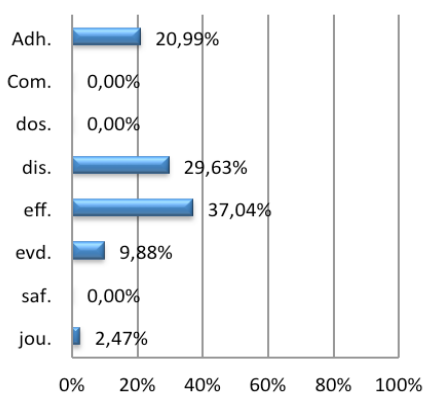
GSK data are for internal use only

Discussione

Il modello di analisi degli *insight*, composto sia dall'analisi quantitativa che qualitativa, si è rivelato un importante strumento atto alla valutazione delle opinioni e motivazioni alla base delle richieste dell'operatore sanitario e del paziente su un determinato prodotto farmaceutico.

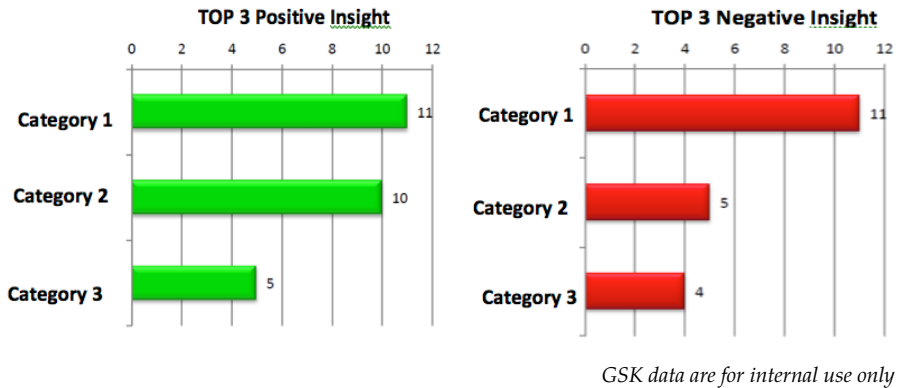
Sempre più frequentemente i pazienti sono infatti interessati a temi di carattere scientifico, legati in particolar modo alle decisioni terapeutiche intraprese dall'opera-

Figura 3 - Risultati analizzati in base alle categorie di *insight*



GSK data are for internal use only

Figura 4 - Esempio TOP positivo/negativo di *insight*



tore sanitario sul paziente stesso⁽⁶⁾: il loro punto di vista risulta quindi fondamentale per capire quale sia il vero bisogno alla base delle loro richieste. In maniera analoga, comprendere gli aspetti positivi e talvolta critici riportati direttamente dall’operatore sanitario permette una maggiore consapevolezza sul prodotto e sulle possibili attuazioni strategiche nei confronti di eventuali *gap* presentati direttamente da chi ne fa uso durante la pratica clinica. In questo modo, sia il clinico che il paziente non sono posti in un ruolo passivo nei confronti dell’azienda farmaceutica, bensì attivo e proattivo: la “*voice of customer*” risulta quindi un importante strumento per intraprendere quelle azioni che permetteranno un miglioramento nella decisione terapeutica e di conseguenza un beneficio nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Fierro et al. Historical perspective of technologies used in medical communications, past, present, and future. *Drug Inf J* 2009; 43: 705-12. doi: 10.1177/009286150904300608.
2. Fong Ha S. Longnecke N. et al. Doctor-Patient Communication: A Review. *Ochsner J.* 2010; 10: 38-43.
3. Vahid KJ. Et al. Active listening: The key of successful communication in hospital managers. *Electron Physician* 2016; 8: 2123.
4. GSK internal data
5. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>
6. Expert panel on effective ways of investing in health (EXPH): Definition of a frame of reference in relation to primary care with a special emphasis on financing systems and referral systems, Directorate-General for Health and Food Safety (European Commission), 2015.

Relazioni pericolose: lavoro e tecnologia nel XXI secolo. Una riflessione etica

Questa relazione è stata presentata a: Fondazione Smith Kline Symposium, Scienza Salute Società 2018 - Lavoro e tecnologia - Isola della Scala - Verona, 28 Settembre 2018

Le interessanti relazioni che mi hanno preceduto convergono ora necessariamente verso una domanda ineludibile: la tecnologia è contro l'umanità? Come ripensare l'uomo nel mondo post-umano?

In altre parole, queste domande, pur partendo dall'ambito specifico del lavoro e dei problemi a questo connessi, pongono in modo urgente la necessità di una riflessione etica sul futuro degli uomini nella relazione con *robot* sempre più pervasivi e invadenti.

Infatti, mentre la tecnologia si sviluppa a un ritmo esponenziale e ridefinisce il modo in cui lavoriamo, viviamo e addirittura pensiamo, è necessario dare voce a una serie di dubbi e di domande, che avremmo dovuto affrontare già da tempo. Se è utile, quindi, vedere i rapporti che in questi anni recenti si sono instaurati tra uomo e tecnologia, e la conseguente annosa discussione sui posti di lavoro a rischio, dobbiamo essere ancora più avveduti, in quanto forse le questioni più scottanti potrebbero essere altre, perché le ingerenze tecnologiche non si limitano all'economia e alla società, ma riguardano la nostra biologia e tutto il nostro sistema morale e valoriale.

Ed eccoci catapultati nella questione forse più importante: la necessità di una riflessione etica e precisamente una "roboetica", che è l'etica applicata alla robotica, al mondo dei *robot*, ai rapporti tra noi e un androide e all'uso dei dispositivi robotici. La roboetica è dunque quella parte dell'etica che si occupa dei rapporti tra l'uomo e i *robot*. A quindici anni dalla sua nascita, la roboetica -l'etica applicata agli aspetti etici, legali e sociali della robotica e delle sue applicazioni - si sta dimostrando un utile stru-

mento culturale per stimolare una maggiore sensibilità dei ricercatori robotici nei confronti delle loro responsabilità verso la società. La dimostrazione è il crescente numero di autorevoli scienziati che si mostra interessato e partecipe, e il fiorire di iniziative, leggi e progetti sul tema. A tal proposito è significativa la risoluzione approvata nel Febbraio 2017 dal Parlamento Europeo (396 voti favorevoli, 123 contrari, 85 astenuti) in materia di «*Norme di diritto civile sulla robotica*».

La robotica in ambito sanitario

La robotica e, per l'ambito specifico clinico-sanitario, la biorobotica sono ormai realtà con le quali conviviamo. Nei prossimi anni tutti noi vivremo fianco a fianco con *robot* e dispositivi robotici umanoidi sempre più sofisticati. E così come oggi pensiamo di non poter fare più a meno di *smartphone*, *tablet*, *pc*, nei prossimi anni sarà consuetudine convivere con i *robot*. Si tratterà di *social robot*, di *robot* collaborativi, di macchine *robot*, di dispositivi robotici e farne a meno sarà praticamente impossibile.

L'etica della robotica deve comunque già oggi tentare di offrire risposte a una serie di interrogativi nuovi, che sono definiti dal passaggio repentino fra progettazione e costruzione di *robot* industriali per scopi tecnici e specialistici alla progettazione e alla creazione di altri *robot* capaci di cooperare con l'uomo. La riflessione sugli aspetti etici infatti è sempre andata di pari passo con il pensiero filosofico e scientifico/tecnologico.

Ad esempio, è giusto che si costruiscano *robot* che replicano alla perfezione un essere umano? È giusto che in futuro i rapporti sessuali tra esseri umani e *robot* umanoidi diventino la regola? È giusto che i bambini vengano accuditi ed educati da un *robot*?

A fronte dei progressi della robotica, che consentiranno di realizzare intelligenze artificiali così evolute da ipotizzare che possano sviluppare in sé una coscienza e una vita interiore simile a quella umana, sarà ancora possibile pensare ai *robot* come macchine, così come li consideriamo oggi? E sotto il profilo etico sarà ancora corretto potere parlare di proprietà e di possesso esercitato dall'uomo su macchine così evolute e autonome?

Di chi sarà la responsabilità per i danni che queste macchine potrebbero causare con le loro azioni alle cose o alle persone per le quali lavorano? Pensate a un *robot* badante per anziani o a un *robot babysitter* e alla delicatezza dei ruoli che dovranno svolgere. Accettiamo di affidare a un'in-

telligenza artificiale determinate scelte? Accetteremmo di essere medicati a forza da un *robot*?

Alcuni esempi di ambiti emblematici della roboetica, ovvero della riflessione sul problematico rapporto tra *robot* e uomo, tra le azioni dettate dalla volontà umana e quelle determinate dall'intelligenza artificiale.

I sofisticati sistemi di *high frequency trading* (transizioni ad alta frequenza) guadagnano in Borsa evolvendosi sulle conoscenze acquisite e con tempi di reazione dell'ordine di decimillesimi di secondo. Si tratta di sistemi che si servono di sofisticati *software* con i quali vengono realizzate negoziazioni ad alta frequenza, guidate da algoritmi matematici; scopo di questo approccio è lucrare su margini estremamente esigui che, per trasformarsi in guadagni significativi, devono operare su grandi quantità. Si stima che in alcune Borse rappresentino oltre il 70% delle transazioni e che il loro uso massiccio sia all'origine dell'estrema volatilità dei mercati; inoltre, possono essere volutamente utilizzati per destabilizzare i mercati.

Queste Intelligenze Artificiali possono mettere in crisi la stabilità finanziaria di interi Paesi. È ovvio che sono necessarie delle regole; ma chi e quali regole devono essere impostate affinché questi sistemi siano "coscienti" degli eventuali impatti devastanti che possono produrre?

Robot e responsabilità

Un altro tema riguarda la capacità di compiere scelte in situazioni estreme dove la componente "etica" rappresenta un elemento determinante della scelta. Al riguardo, proviamo a chiederci come si comporterebbe un'auto senza guidatore - cfr. taxi con pilota automatico già oggi in uso - se dovesse scegliere, per esempio in caso di un improvviso sbandamento, tra l'incolumità del passeggero dell'auto e quella di un gruppo di persone ai margini di una strada. Deciderebbe di salvare il passeggero, provocando magari una strage di innocenti in attesa dell'autobus? Deciderebbe di "suicidarsi"? Oppure andrebbe in *tilt* puntando direttamente sulla fermata dell'autobus a tutta velocità e provocando la morte di tutti?

Si entra così in una fase di rischio di tipo nuovo, etico e di conseguenza legale. Ogni macchina con capacità decisionale agisce con riferimento esplicito o implicito a algoritmi che le fanno agire e che potrebbero andare in tilt. Di chi sarà la responsabilità per i danni che queste macchine potrebbero causare con le loro azioni alle cose o alle persone per le quali lavorano?

Sarà la responsabilità del progettista-costruttore, di colui che acquista tali *robot*, dell'appaltatore o dello stesso *robot*, atteso che nell'ottobre 2017 l'Arabia Saudita ha riconosciuto la cittadinanza a un'Intelligenza Artificiale, Sophia che, quali che fossero le intenzioni del governo saudita, è ora equiparata sul piano giuridico a una persona? Lo stesso problema si affaccia per i possibili errori che potrebbero essere posti in atto da *robot* che sempre più frequentemente sono in uso in ambito chirurgico... a chi fare risalire eventuali responsabilità?

Rimanendo nell'ambito della Sanità, un settore molto specialistico oltremodo promettente riguarda proprio la bio-robotica, ovvero la progettazione e applicazione di protesi robotiche e sistemi bionici ibridi, con il conseguente e non secondario problema dell'integrità dell'identità personale.

Sono innegabili i progressi compiuti dalla bioingegneria e ci sono sistemi che consentono di leggere e utilizzare i segnali neurali associati all'attività cognitiva per controllare un arto artificiale, con indubbio beneficio per chi ha subito un'amputazione. Queste ricerche bioniche si propongono soprattutto di ripristinare o di vicariare funzioni senso-motorie perdute, ma aprono la strada al potenziamento di apparati senso-motori e cognitivi che funzionano regolarmente.

È opportuno chiedersi se sia nella nostra disponibilità modificare la nostra dotazione 'naturale' di capacità senso-motorie e cognitive attraverso interventi bionici. Una risposta positiva a tale quesito suscita a sua volta domande sulla persistenza dell'identità personale, prima e dopo l'intervento bionico. Più specificamente: una modifica delle funzioni mentali, sensoriali o motorie resa possibile dai sistemi bionici può indurre una modifica dell'identità personale?

In conclusione, il tema di questa relazione potrebbe essere volto in domanda: Intelligenza Artificiale e Uomo: Relazioni Pericolose?

Le riflessioni esposte non hanno inteso essere e non rappresentano un freno all'evoluzione delle nuove tecnologie e alla ricerca sull'Intelligenza Artificiale, ma ci spronano a sviluppare in maniera più accurata l'esame della relazione tra essere umano, valori e tecnologia.

E mentre ci portano a ricordare che deve essere sempre l'intelligenza umana a governare la tecnologia più sofisticata, qual è l'Intelligenza Artificiale, ci offrono l'opportunità e forse l'obbligo improrogabile di riflettere ancora una volta su ciò che rende unico l'essere umano, in pratica, ripensare la nostra umanità nel mondo post-umano.

Tecnologia per il Lavoro

Questa relazione è stata presentata a: Fondazione Smith Kline Symposium, Scienza Salute Società 2018 - Lavoro e tecnologia - Isola della Scala - Verona, 28 Settembre 2018

Devo ammettere di essere un uomo fortunato. Sono cresciuto in una famiglia dove ho avuto modo di vedere e toccare con mano tante esperienze di lavoro, dall'allevamento del bestiame, alla produzione dei mobili, all'agricoltura. Lo zio faceva il fabbro, un altro zio era idraulico, il suocero muratore. Sono persone che mi hanno trasmesso esperienze che nella vita mi sono ritornate utili nelle scelte che insieme alla mia famiglia ho fatto.

Sono fortunato perché ho avuto un papà che mi ha assecondato ed aiutato, dandomi stimoli e spiegandomi che il futuro è innovazione e rinnovamento; e che bisogna mettersi in prima persona a trovare soluzioni per migliorarsi; occorre inoltre circondarsi di persone che devono essere ascoltate e che hanno voglia di crescere insieme per il piacere di vedere i risultati prefissati.

Oggi il mio lavoro di ristoratore, che svolgo da 40 anni, mi consente di dire che i consigli che ho avuto sono stati davvero utilissimi. Ho iniziato, insieme con mio fratello, con una piccola pizzeria, dopo aver imparato i metodi di preparazione e della cottura della pizza. Abbiamo voluto approfondire le nostre curiosità e i molti aspetti che riguardano le attrezzature, le materie prime, i metodi di cottura: tutte cose che abbiamo appreso frequentando le fiere del settore, oppure rivolgendoci ad aziende specializzate e mettendo in pratica le cose che ritenevamo importanti e utili.

Vi posso assicurare che ancora oggi il mondo della pizza è in continua evoluzione, con innovazione sulle farine, sulle lievitazioni, addirittura sull'acqua che viene usata per l'impasto, sul tipo di impastatrice, o di forno per la cottura. Oggi ad esempio il forno a legna è ormai usato in poche pizzerie, mentre sono usati in prevalenza i forni a gas o elettrici, con ottimi

risultati. Le temperature e i tempi pre-impostati ci permettono di servire al cliente un prodotto di ottima qualità e costante nel tempo.

Innovazione per migliorare l'organizzazione e le procedure

Dopo qualche anno di questa meravigliosa esperienza, la mia curiosità mi portò, mentre visitavo la Fiera delle attrezzature per la ristorazione a Milano (che ancora oggi visito sempre volentieri), a vedere per la prima volta quelle che venivano usate nei fast-food americani, e che qui sembravano macchine da fantascienza. Parliamo di trentaquattro anni fa. Dopo qualche incontro con l'importatore, che poi divenne un mio carissimo amico, capii l'importanza che quelle attrezzature potevano avere per far sì che i veronesi potessero imparare ad apprezzare l'*hamburger*: il famoso panino con la svizzera che ormai era presente in mezza Europa, ma che in Italia doveva ancora diventare quell'alimento che viene usato oggi come un vero e proprio pasto. I nostri clienti principalmente erano i giovani, il menù era composto da sei panini, patate fritte, bibite, frappé ed uno *strudel* di mele, tutto servito in velocità su un vassoio.

In quel momento imparai e capii molte cose che ancora oggi sono le basi del mio attuale lavoro: le procedure. In quel periodo con l'amico Antonio, importatore delle attrezzature, andavo ogni anno negli Stati Uniti. Con lui si frequentavano i ristoranti per capire soprattutto come venivano gestite le risorse umane, e le aziende che producevano attrezzature per la ristorazione e programmi gestionali, che ancora da noi erano allo stato embrionale. Le esigenze che notavo erano uguali alle nostre, ma tutto era più facile e scorrevole, all'interno delle cucine e delle sale ristorante tutto era fluido e piacevole. Nessuna tensione. Tutto sembrava facile. Il motivo lo capii subito. Tutto era coordinato da attrezzature che gestivano tempi e temperature con dei *computer* che avvertivano l'operatore quando il prodotto era pronto. Lo stesso valeva per i camerieri che servivano i clienti in sala, inviando le «comande» in preparazione; pertanto nessuna comunicazione tra il cameriere ed il cuoco, ma solo informazioni chiare e comprensibili che arrivavano da una stampante.

Oggi per la nostra esigenza aziendale abbiamo creato un *software* (non esistente in commercio) avente le caratteristiche che vi ho precedentemente elencato e che dà le informazioni attraverso un video, migliorando la qualità dei cibi, e di conseguenza la soddisfazione dei clienti con un servizio migliore, ed un aumento del fatturato. Questo programma lo abbiamo chiamato "Videocomande".

Una volta correttamente programmato il *software* ci permette di:

- Conoscere in anticipo sia i tempi di preparazione di tutti i prodotti a menù che i tempi medi di consumazione degli stessi da parte dei clienti;
- Assegnare simultaneamente ciascun prodotto ordinato al reparto di produzione, gestendo i prodotti in ordine di tempo di preparazione.

Tutto questo ha permesso di trasformare una cucina tradizionale in una zona dove, con una scheda del piatto, qualsiasi persona dopo un breve corso di formazione riesce a raggiungere l'obiettivo di poterlo realizzare. Vent'anni fa era impensabile.

Ho sempre cercato e cerco tutt'ora di trovare soluzioni, perché il cliente abbia la possibilità di ricevere e trovare il suo piatto sempre uguale e che qualsiasi persona in cucina lo possa produrre. L'unico sistema sono le procedure e le attrezzature, naturalmente rispettando sempre la pulizia e le norme igienico-sanitarie. Con il passare degli anni ho cercato di migliorare molti aspetti della mia attività, ad esempio il lavaggio. Ho scelto attrezzature che sono usate sulle grandi navi o nei lavaggi degli aeroporti. Queste tecnologie richiedono degli *standard* di operatività che permettono di monitorare ogni singolo cestello di lavaggio in qualsiasi ora del giorno (e a mantenere le registrazioni di tutti i lavaggi per tre anni), garantiscono le temperature di lavaggio e di risciacquo costanti, monitorando i cicli per evitare problemi sanitari. Queste attrezzature ci informano a video quando è il momento delle manutenzioni, esattamente come succede per le nostre automobili.

L'importanza delle risorse umane

Per ultimo vorrei evidenziare in modo particolare l'importanza delle risorse umane, cosa che reputo fondamentale per il mio lavoro. Le persone per la nostra azienda valgono di più di qualsiasi attrezzatura. Pertanto puntiamo molto su questo aspetto e investiamo molto per trovare soluzioni migliori e vincenti per i nostri dipendenti, perché trovino nella nostra attività anche un insegnamento di vita che li aiuti a crescere a 360 gradi, permettendo anche a loro, oltre che ai nostri clienti, di vivere un'esperienza positiva.

Tutto questo ci impone di mettere a loro disposizione dettagliati manuali con spiegazioni chiare e semplici, di fare costanti riunioni sul valore e sull'importanza di ciò che fanno, di promuovere corsi con formatori esterni specializzati, al fine di valorizzare non solo i dipendenti (che sono persone), ma anche l'importanza di ciò che essi rappresentano nel momento in cui si relazionano con il cliente. Sono aspetti e valori che al giorno

d'oggi sono fondamentali se si vuol riuscire ad accontentare i clienti, che devono essere coccolati, e trattati come dei VIP dal momento in cui varcano l'ingresso del ristorante e fino al momento in cui ci salutano.

Come in qualsiasi attività anche la mia ha un futuro su più fronti.

1. Il primo è il mondo dei *social* dove sei obbligato ad essere, perché ormai il cliente sa tutto di te ancora prima di entrare nel ristorante, in quanto su *internet* ha trovato tutte le informazioni che riguardano i piatti, il menù, le recensioni eccetera. I *social* sono un mezzo che ti permette di raggiungere i clienti con una velocità immediata, e di condividere novità, iniziative, offerte. È un mondo meraviglioso.

2. In secondo luogo, ai clienti bisogna dare sempre qualche novità sul cibo e sui sapori. Le persone viaggiano molto di più di qualche anno fa, e hanno l'opportunità di avvicinarsi a culture diverse e, contestualmente, a cucine diverse e a sapori diversi da quelli della nostra tradizione, che tuttavia sono pur sempre apprezzati. Al giorno d'oggi per svariati motivi pranziamo o ceniamo fuori casa sempre di più ed è giusto dare a tutti l'opportunità di alimentarsi con un'offerta di piatti sempre più ampia e multi-etnica.

3. Terzo, come tutti voi, anch'io ogni giorno sento parlare di nuove tecnologie che vengono applicate nella vita di tutti i giorni. Ad esempio, in California esistono già dei ristoranti dove dei *robot* ti producono il tuo panino e ti servono la tua bevanda dopo aver preso l'ordine da un *tablet* senza nessun operatore umano; altro esempio: a Boston esiste un ristorante dove uno *chef* stellato e gli studenti del MIT (miglior istituto tecnologico al mondo) hanno realizzato una batteria di pentole automatizzate: ognuna di esse, una volta ricevuto l'ordine tramite *tablet*, seleziona i prodotti, li versa al suo interno, li cucina in 3 minuti, li serve su piatto, e si autopulisce, senza alcun operatore. Questi sono alcuni esempi di come il modo di cucinare si evolverà; tra qualche anno le macchine con intelligenza artificiale saranno sempre più preziose nella vita di tutti i giorni, aiutandoci a vivere meglio.

Dicevo all'inizio, che mio padre m'insegnò che l'innovazione ed il rinnovamento devono essere il «credo» di qualsiasi attività. A distanza di molti anni posso solo confermare. Oggi tutto questo deve essere portato avanti dai ricercatori nelle università, perché sono i giovani che, con i nostri consigli e con le opportunità che bisogna offrir loro, continueranno a portare avanti qualsiasi attività con le idee e le tecnologie corrette, per migliorare e crescere sempre di più, perché l'uomo è il futuro.

È un mio sogno vedere un giorno tutto ciò realizzato all'interno del mio ristorante.

