

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

**MALATTIE RARE: QUALI VANTAGGI CONCRETI POSSONO GIUNGERE DALL'UTILIZZO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE?**

DIAGNOSI PRECOCE, RWE, DRUG REPURPOSING E DRUG REPOSITIONING, PIATTAFORME INTERCONNESSE: LE POSSIBILITÀ DI DEEP LEARNING E MACHINE LEARNING IN UNO SGUARDO DI SISTEMA

INTRODUZIONE

A cura di: **Walter Gatti**, direttore responsabile Italian Health Policy Brief

In questi giorni l'attenzione nei confronti delle persone con malattia rara sta diventando sempre più precisa, si specifica, diventa costante e continua. Sarebbe quindi il caso che questo clima di attenzione producesse azioni continue e durature, e il lavoro continuo di tanti attori è rivolto proprio a raggiungere questo obiettivo. Dal punto di vista della nostra testata la preoccupazione è quella di mettere a disposizione dei vari stakeholders riflessioni e suggerimenti utili alla creazione di un sistema sempre più ampio di opportunità di comprensione dell'incidenza delle tante patologie, di una diagnosi precoce, di una presa in carico da parte del SSN, di una perfetta conoscenza dei patient journey e di un'analisi della capacità di risposta del sistema degli ammortizzatori sociali per le persone con patologie rare e per i loro caregiver. Oggi desideriamo interrogarci su una relazione che, anche se primordiale e poco espressa, potrebbe offrire un contributo importante (non osiamo utilizzare la parola "rivoluzionario" perché sempre azzardata in ambito sanitario) all'intero sistema di approccio alle malattie rare. Cosa potrebbe accadere se l'intelligenza artificiale fosse messa a disposizione delle rare disease? Abbiamo già oggi a disposizione dataset così ampiamente dimensionati da poter generare valutazioni intelligenti nell'ambito delle patologie rare? La risposta, in termini di diagnosi precoce e di repurposing, può essere già oggi valutata?

**RUOLO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE A SUPPORTO DELLA RICERCA SU MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI**

**Salvatore Crisafulli, Silvia Girotti, Gianluca Trifirò** - Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

**N**ell'Unione Europea (UE), una malattia viene definita "rara" quando ha una prevalenza inferiore allo 0,05% nella popolazione generale, ossia quando colpisce meno di 1 persona su 2.000. Circa l'80% delle malattie rare (MR) è di origine genetica e approssimativamente il 75% di esse interessa soggetti di età pediatrica. I pazienti affetti da MR in Europa sono circa 30 milioni (6-8% della popolazione europea totale) e, di questi, circa 2 milioni sono italiani. Il numero di MR ad oggi conosciute è compreso tra 7.000 e 8.000, ma questa cifra è destinata a crescere con il progredire della ricerca clinica, e solo il 5% di esse dispone di un'opzione

di trattamento approvata. Le terapie farmacologiche destinate alla diagnosi, prevenzione e trattamento delle MR rientrano nella categoria dei farmaci orfani. Sebbene gli studi clinici controllati randomizzati (RCT) siano gli studi più adeguati per la valutazione dell'efficacia dei farmaci per la loro capacità di minimizzare il rischio di bias e il confondimento grazie alla randomizzazione e alla cecità, la conduzione di questi studi nell'ambito delle MR non è sempre possibile a causa di una serie di specifiche criticità, specialmente per quanto riguarda le malattie ultra-rare che, secondo la definizione europea, colpiscono non più di una persona su 50.000. Inoltre, le MR sono spesso gravi e debilitanti, con poche o nessuna opzione di trattamento disponibile. Per questi motivi, e per rispondere tempestivamente alla necessità dei pazienti, i farmaci orfani vengono spesso approvati tramite procedure di approvazione condizionata e altri schemi di approvazione accelerata, esclusivamente sulla base dei risultati provenienti da studi clinici di fase I/II. Ciò evidenzia l'importanza di condurre studi osservazionali finalizzati a colmare l'assenza di evidenze provenienti dalla fase pre-marketing, al fine di definire

in modo più preciso il profilo beneficio-rischio e la costo-efficacia dei farmaci orfani nel contesto del mondo reale.

I real-world data (RWD), definiti come i dati relativi allo stato di salute dei pazienti e all'erogazione di servizi sanitari che vengono raccolti durante la pratica clinica quotidiana, hanno un notevole potenziale scientifico per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci orfani, nonché per approfondire le informazioni disponibili sull'epidemiologia e sul decorso delle malattie rare. La real-world evidence (RWE), cioè l'evidenza derivante dall'analisi dei RWD, svolge quindi un ruolo centrale per una migliore comprensione del profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani.

Negli ultimi anni, il volume di RWD è notevolmente aumentato, consentendo la generazione di evidenze scientifiche dal mondo reale, con tempi e costi ridotti. In virtù di questi vantaggi, le agenzie regolatorie, in particolare l'European Medicines Agency (EMA) e la Food and Drug Administration (FDA), incoraggiano sempre più l'uso dei RWD a supporto dei processi regolatori, soprattutto per le MR<sup>1</sup>. Tra le principali fonti di RWD per lo studio delle malattie rare e dei

**Nota 1** - Real-world evidence framework to support EU regulatory decision-making Report on the experience gained with regulator-led studies from September 2021 to February 2023, EMA, Amsterdam, October 2023

## I Real-World Data (RWD) hanno un notevole potenziale scientifico per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci orfani.

farmaci orfani vi sono i registri specifici per pazienti e farmaci, le banche dati amministrative e i record sanitari elettronici di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Tuttavia, i RWD presentano un'ampia eterogeneità in termini di complessità, completezza, granularità e qualità e richiedono pertanto approcci analitici innovativi per l'analisi e la generazione di evidenze. L'aumento esponenziale della disponibilità di dati sanitari elettronici rappresenta una notevole opportunità per lo sviluppo e l'applicazione di metodologie di intelligenza artificiale (IA) volte a migliorare la pratica clinica e la qualità delle cure. A maggior ragione, i recenti progressi nelle tecnologie dell'informazione consentono oggi di aggregare, archiviare, condividere e analizzare in modo sicuro, rapido ed efficiente grandi volumi di dati elettronici. La crescente potenza di calcolo in termini di prestazioni, velocità e archiviazione, nonché lo sviluppo di approcci analitici innovativi, basati su strumenti bioinformatici e tecniche di IA e di machine learning (ML), stanno ampliando notevolmente la possibilità di esplorare dati eterogenei e non strutturati per generare evidenze. L'IA rappresenta un'ampia branca dell'informatica che mira a simulare processi dell'intelligenza umana attraverso la creazione e l'applicazione di algoritmi integrati in ambienti di calcolo dinamici. Il ML è un sottotipo di IA che si concentra sull'uso di dati e algoritmi per emulare il modo in cui gli esseri umani imparano e migliorando gradualmente le proprie capacità cognitive. Tali algoritmi sono in grado di analizzare rapidamente grandi database, identificando informazioni e correlazioni nascoste che potrebbero sfuggire ai metodi di analisi tradizionali. Per tali motivi, i modelli di IA assumono un ruolo sempre più importante nell'analisi integrata di diverse tipologie di dati, inclusi i RWD, trovando numerose applicazioni in ambito biomedico: dal supporto alla diagnosi e alla prognosi, così come ai processi di drug discovery e drug repurposing. La maggior parte di questi algoritmi è applicabile a un ampio spettro di malattie, comprese le MR, che possono trarre particolare beneficio dalle tecnologie di IA.

### *Intelligenza artificiale a supporto della diagnosi delle malattie rare*

In media, sono necessari più di cinque anni affinché un paziente affetto da MR riceva una diagnosi corretta, che di solito arriva dopo aver ricevuto in media tre diagnosi errate e, di conseguenza, trattamenti chirurgici e/o farmacologici inappropriati. Tale ritardo diagnostico porta al peggioramento dei sintomi e allo sviluppo di complicanze, con conseguente peggioramento degli esiti clinici dei pazienti. L'odissea diagnostica che molti pazienti affetti da MR attraversano quotidianamente prima di arrivare alla corretta diagnosi è quindi caratterizzata dal susseguirsi di numerose interazioni con il servizio sanitario (visite specialistiche, visite dal pediatra o dal medico di base, esami diagnostici, ospedalizzazioni, terapie chirurgiche e farmacologiche spesso non necessarie o errate), che hanno un notevole impatto sia sulla qualità della vita del paziente che sulle risorse del sistema sanitario. Tutte queste interazioni che i pazienti affetti da MR hanno con il servizio sanitario generano una grande quantità di RWD che possono essere utilizzati per studiare la storia clinica dei pazienti e identificare specifici unmet clinical need. Pertanto, la ricerca sulle MR e sui farmaci orfani può trarre particolare beneficio dalle tecnologie di IA che utilizzano i RWD per ottimizzare e accelerare la diagnosi e la gestione delle malattie, così come per aiutare i ricercatori a comprendere meglio i meccanismi alla base di tali malattie e identificare potenziali nuovi target farmacologici. In letteratura sono disponibili numerosi esempi dello sviluppo di algoritmi di ML su dati sanitari elettronici finalizzati all'identificazione precoce delle MR. Tali algoritmi permettono di identificare gli elementi chiave che distinguono i pazienti affetti da MR dai soggetti sani, creando quindi dei modelli utili per anticiparne la diagnosi. Alcuni esempi sono rappresentati dallo sviluppo, su banche dati amministrative americane, di un modello random forest (RF) per l'identificazione precoce dell'ipertensione polmonare, una MR a progressione rapida e ad esito infausto, così come dallo sviluppo, su cartelle cliniche elettroniche, di un modello support vector machine (SVM) per la diagnosi precoce della porfiria epatica acuta. Tuttavia, nonostante questo notevole potenziale, è importante tenere in considerazione che le relazioni predittore-diagnosi identificati dai modelli di ML non implicano necessariamente una relazione causale. Infatti, spesso, questi modelli sono definiti "black box", cioè a "scatola chiusa", in quanto non è sempre possibile conoscere le modalità con cui vengono identificati i potenziali predittori di diagnosi.

### *Intelligenza artificiale a supporto del trattamento delle malattie rare*

La scarsa redditività dei farmaci orfani, determinata da un'insufficiente domanda di mercato

e dagli elevati costi di ricerca, sviluppo e commercializzazione, ha storicamente scoraggiato gli investimenti delle aziende farmaceutiche nel campo delle MR. Per contrastare questo scenario, diverse agenzie nazionali e sovranazionali hanno introdotto normative specifiche volte a promuovere la ricerca per la cura e il trattamento di queste patologie.

Uno degli incentivi primari proposti da queste legislazioni riguarda l'esclusività di mercato, per un periodo di 7 o 10 anni dall'approvazione del farmaco, durante il quale non possono essere immessi in commercio farmaci simili per la stessa indicazione; questo incentivo risulta di particolare interesse nel caso di farmaci non più coperti da brevetto. A tal proposito, una strategia vantaggiosa nel processo di sviluppo dei trattamenti – in termini di tempo ed investimento, a fronte di una maggiore probabilità di successo – è rappresentata dal riposizionamento di farmaci (drug repurposing o drug repositioning)<sup>2</sup>, che consiste nell'identificazione di nuovi usi terapeutici di farmaci già esistenti ed è particolarmente rilevante nel campo delle MR. Il riposizionamento può riguardare medicinali già approvati dalle agenzie regolatorie per una determinata indicazione, ma anche farmaci che hanno raggiunto la fase di sperimentazione clinica e che non sono stati approvati per diverse ragioni. Il drug repurposing si basa sul principio che i farmaci spesso interagiscono con molteplici bersagli molecolari, e può avvenire anche con l'intento di migliorare il profilo di sicurezza e d'efficacia del trattamento, attraverso la riformulazione di medicinali già in commercio: è il caso della terapia antibiotica per via inalatoria per il trattamento delle infezioni croniche da *Pseudomonas aeruginosa* nella fibrosi cistica. Data la sua attrattività, il processo di ricerca nell'ottica del riposizionamento è col tempo divenuto via via sistematico, con la combinazione di approcci di tipo computazionale e sperimentale. L'IA, con algoritmi di deep learning (DL) e ML, trova diverse applicazioni negli approcci di tipo computazionale attraverso l'analisi di big data, come database di farmaci, profili di espressione genica e dati clinici, così come anche l'analisi della relazione quantitativa struttura-attività (QSAR) di strutture chimiche da database molecolari, creando modelli matematici quantitativi tra la struttura chimica e l'attività biologica.

Nell'ambito delle MR trovano impiego tecniche di ML supervisionato, che sfrutta un training set per istruire i modelli a classificare o prevedere gli esiti clinici in modo accurato. Esistono diverse applicazioni del ML, che possono essere raggruppati in: metodi basati sulla similarità, per individuare farmaci con proprietà simili a quelli già efficaci per una determinata patologia (due algoritmi adoperati in questo ambito sono RF e Artificial Neural Network); metodi basati su vettori di caratteristiche, per predire nuove attività di farmaci, analizzandone le caratteristiche molecolari; metodi basati su network, che identificano connessioni tra bersagli molecolari di farmaci noti e nuove patologie. A supporto, algoritmi di elaborazione del linguaggio naturale possono

**Nota 2** - si ricorda che l'International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) ha appena pubblicato su *Frontiers in Medicine* lo studio dal titolo "Drug Repurposing for Rare: Progress and Opportunities for the Rare Disease Community", [https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2024.1352803/full?utm\\_source=Email\\_to\\_authors&utm\\_medium=Email&utm\\_content=T1\\_11.5e1\\_author&utm\\_campaign=Email\\_publication&field=&journalName=Frontiers\\_in\\_Medicine&id=1352803](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2024.1352803/full?utm_source=Email_to_authors&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers_in_Medicine&id=1352803)

Lo studio è stato ripreso nel portale istituzionale sulle malattie rare: [www.malattierare.gov.it/news/dettaglio/6734](http://www.malattierare.gov.it/news/dettaglio/6734)

esaminare vasti corpi di letteratura scientifica per identificare relazioni tra farmaci esistenti e condizioni rare. CURE ID è una piattaforma online sviluppata da FDA e dal National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)<sup>3</sup>; con il supporto della Infectious Diseases Society of America (IDSA), dei Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) e dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), che permette a medici, pazienti e caregiver di segnalare casi in cui un farmaco già in commercio è stato usato con successo per un'indicazione diversa da quella approvata da FDA. Tale archivio, inizialmente creato per accogliere case-report di pazienti con malattie infettive difficili da trattare, è stato via via implementato dal punto di vista tecnico, permettendo l'estrazione di dati sul drug repurposing direttamente dalle cartelle cliniche elettroniche e fornendo una panoramica sugli studi clinici attivi (estratti automaticamente da <https://www.clinicaltrials.gov>), e del contenuto, includendo altre aree terapeutiche di interesse, quali le MR (tumori rari/ultra-rari o altre malattie genetiche). Sempre nell'ottica del repurposing di medicinali già in commercio, uno strumento basato sull'IA è mediKanren<sup>4</sup>, sviluppato dal gruppo di lavoro dello Hugh Kaul Precision Medicine Institute (PMI) dell'Università dell'Alabama a Birmingham, che sfrutta la visione meccanicistica di patologie genetiche per identificare possibili trattamenti tra medicinali approvati da FDA. Questo strumento, utilizzando grafici della conoscenza, è in grado di elaborare un'elevata quantità di dati per identificare e descrivere le relazioni che intercorrono tra una MR, i geni coinvolti nell'eziopatologia di quest'ultima, le proteine e gli enzimi mutati a causa del difetto genetico, i suoi sintomi e, in ultimo, i farmaci potenzialmente adatti per trattarla attraverso l'interrogazione di banche dati e della letteratura biomedica. In questo modo, mediKanren è in grado anche di indirizzare le ipotesi di lavoro di medici e biologi affinché sia possibile dare avvio a necessari studi clinici di sicurezza ed efficacia su determinate molecole. Il PMI ha quindi creato un servizio di consulenza per medici con lo scopo di analizzare i casi dei pazienti e, utilizzando mediKanren, facilitare la caratterizzazione della patologia e l'identificazione di possibili trattamenti. ApreKure<sup>5</sup> è una piattaforma digitale creata per facilitare la raccolta, l'integrazione e l'analisi di dati per i pazienti con alcaptonuria (AKU), una malattia genetica ultrarara. Utilizzando modelli di ML (ad esempio, il RF e l'SVM) su dati raccolti in tale piattaforma, Spiga et al. hanno condotto un'analisi per prevedere i punteggi di qualità della vita dei pazienti AKU, mirando a identificare il trattamento più adatto per i pazienti AKU in base ai loro punteggi di qualità della vita. Successivamente, è stata valutata la correlazione tra l'uso di farmaci e i punteggi di qualità della vita, e i risultati di questa analisi hanno mostrato come otto classi di farmaci (ad esempio farmaci antinfiammatori non steroidei, antiaritmici, anti-staminici, antiipertensivi, farmaci ipolipemizzanti, oppioidi, inibitori di pompa protonica e vitamine)

erano significativamente correlate con almeno un miglioramento nei punteggi di qualità della vita. I modelli di IA si sono dimostrati promettenti per la diagnosi e il trattamento delle MR. Tuttavia, nonostante le notevoli applicazioni di tali modelli, ci sono ancora criticità da superare per realizzarne appieno il potenziale nel campo delle MR, tra cui la mancanza di grandi dataset ben strutturati e la necessità di modelli trasparenti che possano essere facilmente interpretati dagli operatori sanitari. Inoltre, nonostante la presenza di registri, la rarità dei pazienti affetti da MR ha ancora un notevole impatto sulle analisi di ML. In conclusione, l'applicazione di tecniche di AI può supportare notevolmente la ricerca sulle MR, ma per utilizzarle in modo efficace è necessario che siano implementate secondo i giusti principi etici e nel rispetto della privacy dei pazienti. Per favorire l'utilizzo di questi sistemi, è necessario lavorare di più per superare le criticità legate alla qualità e alla disponibilità dei dati, validare i modelli di IA tramite studi clinici e studi di real-world, garantire modelli affidabili e tradurre i risultati della ricerca in applicazioni pratiche a beneficio dei pazienti e delle loro famiglie.

## CONCLUSIONE

**Annalisa Scopinaro; Presidente UNIAMO**

**D**i fronte alle innovazioni tecnologiche non siamo tenuti pregiudizialmente ad essere "tifosi" oppure "detrattori", ciò che è necessario è una posizione di realismo meso a servizio delle attese e dei diritti. Quello che ci contraddistingue come Federazione Uniamo, poi, è la prudenza associativa, unita alla forza propulsiva della rappresentanza civica e sociale. Noi ci facciamo interpreti di bisogni e ci riteniamo protagonisti del cambiamento, e, in quanto tali, richiediamo a gran voce che ogni possibile strumento sia messo a disposizione per assicurare qualità di vita e di cure a quei "rari ma tanti" che sono le persone con patologie rare. Non possiamo quindi che esprimere le attese di cui sono portatori i pazienti. L'ambito dell'intelligenza artificiale per noi rappresenta un'attesa, ricca di fiducia, ma da osservare con prudenza realistica. Detto questo, occorre dichiararlo: l'AI è una prospettiva importante. Lo facciamo rileggendo in primis il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 dove si dichiara in modo chiaro che è necessario migliorare la diagnosi attraverso: sviluppo di tecnologie digitali, tecnologia sensoristica per la diagnosi e la presa in carico del paziente, big data, intelligenza artificiale, digital health. Nel Piano, inoltre, si citano esplicitamente nell'ambito della Ricerca, le grandi iniziative europee sulle malattie rare (International Rare Diseases Research Consortium - IRDiRC; European Rare Disease Research Coordination and Support Action - ERICA; European Research Network - ERN; European Joint Programme on Rare Diseases - EJP RD; European infrastructure for translational medicine - EATRIS;

**I modelli di IA si sono dimostrati promettenti per la diagnosi e il trattamento delle MR. Criticità da superare: mancanza di grandi dataset strutturati e necessità di modelli di facile interpretazione da parte degli operatori sanitari.**

ed infrastruttura ELIXIR, Organizzazione intergovernativa tecnologica europea, nonché progetto RARE 2030 della Commissione Europea). Non dimentichiamo poi tutta la discussione e la futura regolamentazione sull'European Health Data Space, che armonizzerà i dati sanitari andando a costituire un enorme repository che servirà per garantire la mobilità sanitaria, ma anche la ricerca scientifica. Ebbene, in tutte queste iniziative si sottolinea la necessità di avere a disposizione nuove, incrociate e sempre aggiornate basi di dati, e, di conseguenza, si reclama la necessità di sviluppare sistemi tecnologici utili a confrontare questi dati, ed esprimere valutazioni da mettere a disposizione di ricercatori e sistemi sanitari è un plus evidentissimo. Anche il nostro Paese deve acquisire questa cultura, presente anche in tanti impegni istituzionali (non ultimo il PNRR). Auspichiamo pertanto che l'ingresso in un tempo di "intelligenza artificiale utile alle malattie rare" accada in modo governato, diffuso e approfondito, sia perché non possiamo "vivere da soli", sia perché proprio i "numeri" delle malattie rare chiedono di essere messi a confronto su territori sovranazionali a cui l'Italia deve contribuire. E quindi, Uniamo sostiene con convinzione ogni pubblicazione che offra una spinta all'utilizzazione utile e consapevole delle tecnologie avanzate, intelligenza artificiale in primis, purché tutto questo sia messo a disposizione di sistemi e ambiti nei quali anche la presenza ed il ruolo dei pazienti siano utilmente previsti e incentivati. Perché così lo sviluppo digitale sarà non solo tecnologicamente performante, ma anche socialmente equilibrato, andando a generare servizi sanitari autenticamente paziente-centrici.

**Nota 3** - <https://cure.ncats.io/home>

**Nota 4** - dall'Università dell'Alabama: <https://www.uab.edu/news/research/item/10382-a-high-speed-dr-house-for-medical-breakthroughs>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36248623/>; Lo studio di riferimento: *The precision medicine process for treating rare disease using the artificial intelligence tool mediKanren*, Aleksandra Foksinska et al, da *Frontiers in Artificial Intelligence*, settembre 2022.

**Nota 5** - le informazioni accademico-scientifiche dell'Università di Siena, dove la piattaforma è stata sviluppata: <http://www.bio.unisi.it/aprecisekure/>

**IHPB**  
ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

## Italian Health Policy Brief

### ANNO DI PUBBLICAZIONE

Anno XIV - N° 2 2024

### DIRETTORE RESPONSABILE

Walter Gatti

### DIRETTORE EDITORIALE

Stefano Del Missier

### DIRETTORE PROGETTI ISTITUZIONALI

Marcello Portesi

**ALTIS**

## Editore

*Altis Omnia Pharma Service S.r.l.*

### SEGRETERIA DI REDAZIONE

Ivana Marcon

### CONTATTI

+39 02 495383303

[info@altis-ops.it](mailto:info@altis-ops.it)

[www.altis-ops.it](http://www.altis-ops.it)

*Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nota dell'Editore: nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.*