



Progetto di cooperazione per aumentare il processo di innovazione in Serbia attraverso il trasferimento tecnologico per la produzione di anticorpi monoclonali terapeutici - MabTHER -

Rilevanza della tecnologia

Oggi, i farmaci bioterapeutici rappresentano una quota sostanziale e crescente della spesa farmaceutica globale e dominano il flusso dell'industria farmaceutica (Medscape). La scadenza dei brevetti per molti prodotti bioterapeutici ha inaugurato l'era dei cosiddetti **farmaci "biosimilari"**, **progettati per essere equivalenti a un prodotto originale** concesso in licenza, che a livello globale ha contribuito a **ridurre il costo dei farmaci** fino al 70% rispetto all'originale.

A livello globale, il cancro al seno è il tumore più comune tra le donne sia nei paesi in via di sviluppo che in quelli sviluppati e la principale causa di morte per cancro tra le donne. **Trastuzumab** è un anticorpo monoclonale che prende di mira una molecola (HER2) sulla superficie delle cellule tumorali ed è **un medicinale essenziale per il cancro al seno** in stadio iniziale e i tumori metastatici. Il brevetto di Trastuzumab è scaduto nel 2014 nell'UE e nel 2019 negli Stati Uniti, offrendo un'opportunità per lo sviluppo e la produzione della sua versione biosimilare, il cui **processo produttivo è stato sviluppato presso la Biotechnology Development Unit di ICGEB di Trieste**.

Sostenere lo sviluppo di farmaci per le malattie non trasmissibili (NCD) e raggiungere la copertura sanitaria universale e l'accesso a farmaci essenziali sicuri, efficaci, di qualità e convenienti sono tra gli obiettivi di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite. **Trastuzumab è stato incluso nell'elenco dei medicinali essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità** nel 2015. Il costo del Trastuzumab è spesso fuori dalla portata di molti pazienti e sistemi sanitari nella maggior parte dei paesi, mentre la versione biosimilare è generalmente più economica del 65%.

Obiettivo del progetto

Il progetto MabTHER mira a **rafforzare la capacità della Serbia di sviluppare anticorpi terapeutici monoclonali (Mab) a prezzi accessibili**. Il progetto si avvarrà dell'esperienza della BDU acquisita in oltre 25 anni (<https://icgeb-bdu.org/>) per fornire ai paesi membri risorse e know-how per espandere la disponibilità e l'accesso a bioterapie salvavita di qualità. L'iniziativa MabTHER si concentra sul trasferimento di conoscenze per lo sviluppo e la produzione del biosimilare Mab Trastuzumab. I beneficiari diretti saranno 4 ricercatori e funzionari serbi individuati tra lo staff del partner locale, l'Institute for the Application of Nuclear Energy (INEP). I ricercatori saranno supportati nel processo di **acquisizione delle competenze** necessarie per un trasferimento tecnologico di successo nel corso di 3 mesi, seguiti da un **trasferimento tecnologico pratico** di 6 settimane presso la BDU di Trieste, dove acquisiranno conoscenze e competenze avanzate in diversi aspetti del processo di produzione del biosimilare Trastuzumab su scala di laboratorio in condizioni di ricerca e sviluppo. Il trasferimento tecnologico sarà seguito dal personale della BDU assistendo i ricercatori nella **riproduzione del processo** di produzione del Trastuzumab in Serbia nel corso dei successivi 8 mesi, avvalendosi di



strutture locali e in collaborazione con le industrie locali. Si prevede che il progetto complessivo durerà 12 mesi.

L'obiettivo a lungo termine di questo progetto è sviluppare la capacità e rafforzare le competenze per produrre biosimilari in Serbia.

Panoramica sulla situazione in Serbia

Il servizio sanitario serbo comprende quattro centri clinici, quattro centri ospedalieri clinici, 40 ospedali generali, 37 ospedali specializzati, sei cliniche, 158 centri di livello primario e 16 istituti. D'altro canto, l'ecosistema della ricerca comprende 69 istituti di ricerca e otto università pubbliche. Tuttavia, non esiste un numero sufficiente di istituti di ricerca e sviluppo e di aziende impegnate nella ricerca e nello sviluppo biofarmaceutico di alto livello. **L'incremento delle attività biofarmaceutiche è una delle priorità del governo serbo** e il trasferimento di competenze e tecnologia per lo sviluppo di farmaci biosimilari può fornire farmaci più accessibili ai pazienti e alla comunità, nonché rafforzare il sistema sanitario e stimolare le attività di ricerca e sviluppo all'interno della comunità scientifica.

Il **settore biofarmaceutico in Serbia è ancora fortemente dipendente dalle importazioni** ma comprende diverse aziende con potenziale di ricerca e sviluppo (Hemofarm, Galenika, Zdravlje Frontier Biopharma, Abelapharm, ecc.) che producono terapie, forniture, strumenti e attrezzature mediche e farmaci veterinari. Queste aziende sono identificate come potenziali partner commerciali a valle di INEP per la produzione e distribuzione su ampia scala.

Inoltre, il Governo della Repubblica di Serbia dal 2021 ha sostenuto il **progetto BIO4 Campus, che rappresenta una nuova piattaforma infrastrutturale per lo sviluppo della biotecnologia** in Serbia. Il progetto è attuato dal Ministero della Scienza, dello Sviluppo Tecnologico e dell'Innovazione. Questo campus sarà un luogo in cui le competenze dei settori pubblico, governativo e privato si incontreranno con **investimenti significativi in infrastrutture scientifiche all'avanguardia**. Le attività di ricerca presso **l'istituto ricevente, INEP**, comprendono la ricerca di base e applicata in biologia, chimica, biomedicina, nonché il monitoraggio e la protezione ambientale. Tra le altre aree di ricerca, l'immunologia rappresenta una parte importante delle attività dell'INEP in cui vengono condotti diversi progetti scientifici con partner nazionali e internazionali, compreso lo sviluppo di kit diagnostici. Tali strumenti **vengono sviluppati per essere poi prodotti dalle industrie locali**, rafforzando così la produzione autosufficiente di strumenti medici, kit e farmaci per la Serbia e altri paesi dei Balcani occidentali.

Data la collaborazione già esistente tra INEP e il tessuto economico locale l'azienda farmaceutica serba Zdravlje è disposta a contribuire offrendo le proprie competenze e strutture per la replica della tecnologia trasferita e il suo scale-up, pertanto INEP sarà supportata da ICGEB per il trasferimento tecnologico e da Zdravlje per lo scale-up e la risoluzione dei problemi durante lo scale-up. In tal senso il progetto mira alla creazione di una pipeline di sviluppo commerciale che potrà portare benefici futuri, trasferendo a INEP una tecnologia ad alto valore sociale ed economico.

Ricadute di progetto

Il Progetto MabTHER permetterà di raggiungere le seguenti ricadute:

1. **Migliorare le competenze delle istituzioni di ricerca serbe** nella produzione di farmaci biosimilari, aumentando le opportunità per lo sviluppo di prodotti a basso costo, accessibili alla comunità



2. **Fornire la tecnologia per il processo produttivo di Trastuzumab** e supportare la riproducibilità e lo scale-up delle attività presso INEP. Questa tecnologia ha un **potenziale di sfruttamento economico notevole**.
3. Fornire l'opportunità di **approfondire la collaborazione tra ICGEB, INEP e il partner industriale**, che porterà a nuove progettualità per lo sviluppo congiunto di ulteriori farmaci biosimilari.
4. **Promuovere e dimostrare le competenze del Friuli Venezia Giulia** a supporto dello sviluppo tecnologico della regione balcanica, attivando una serie di contatti e **collaborazioni che potranno essere allargati agli altri enti di ricerca e aziende del territorio**, attraverso opportuna disseminazione.
5. Ottimizzare **un tipo di progettualità che potrà essere replicato** in altre nazioni balcaniche, per ampliare la fiera di influenza e di contatti del FVG nella regione.

Visibilità e comunicazione

ICGEB ha tra i suoi scopi istituzionali la disseminazione della scienza a favore dello sviluppo economico e sociale, pertanto all'iniziativa MabTHER verrà dato ampio risalto. ICGEB promuoverà il progetto sulle **piattaforme social** attraverso un hashtag dedicato e promuovendo una **campagna di informazione capillare a tutti i suoi follower**. In particolare verranno sviluppate iniziative come **interviste agli scienziati e podcast per spiegare le ricadute del progetto**. In aggiunta l'iniziativa sarà promossa all'interno di eventi di rilevanza regionale, come **Trieste Next 2024 o Big Science Business Forum 2024** e internazionali come il programma annuale di meeting, l'iniziativa BioAfrica ed altre.

Workplan, GANTT and budget

Il Progetto si articola su tre Workpackages (WP), il primo preparatorio, il secondo di trasferimento tecnologico e il terzo di replicazione della tecnologia in Serbia.

WP1: Training online, analisi GAP e allestimento del laboratorio INEP

ICGEB si coordinerà con l'INEP per valutare lo stato attuale delle attrezzature di laboratorio e il flusso di lavoro/processi di laboratorio che saranno necessari per il TT. Il Dr. Skoko visiterà le strutture ed eseguirà un'analisi GAP, evidenziando i cambiamenti o le attrezzature necessarie e definendo una tempistica per i miglioramenti. Parallelamente, da 3 a 4 ricercatori dell'INEP frequenteranno un training fornito dall'ICGEB, con lezioni sia registrate che frontali per acquisire conoscenze fondamentali sui processi di bioproduzione, GMP e controllo di qualità. L'efficacia della formazione sarà valutata con un esame finale.

D 1.1: Relazione sul laboratorio INEP e piano di miglioramento (M2)

D 1.2: Rapporto sulla formazione online dei ricercatori dell'INEP (M3)

WP2: Trasferimento Tecnologico del processo produttivo di Trastuzumab

L'ICGEB si occuperà di tutto il lavoro preparatorio per il trasferimento tecnologico preparando tutti i materiali e le linee cellulari che vengono regolarmente ricontrollate prima di ogni trasferimento tecnologico e successivamente 3 o 4 scienziati INPE saranno presenti all'ICGEB per un periodo di 4 settimane, dove verrà trasferito il processo produttivo di Trastuzumab. Gli scienziati dell'INEP avranno



l'opportunità di lavorare direttamente su tutte le procedure e ricevere tutti i materiali, i file, le istruzioni di controllo qualità e il know-how necessari per replicare il processo presso le proprie strutture. Il trasferimento tecnologico includerà la spiegazione teorica di tutti i processi e il lavoro pratico in laboratorio, fino a quando il Trastuzumab sarà effettivamente prodotto e testato dagli scienziati in visita presso l'ICGEB.

D2.1 Rapporto sul trasferimento tecnologico (M4)

Milestone: tecnologia trasferita con successo (M4)

WP3: Replica del processo in Serbia e supporto tecnico post-TT

Durante l'ultimo WP, gli scienziati dell'INEP replicheranno il processo di trasferimento tecnologico in Serbia, con la collaborazione della società Zdravlje che offrirà supporto in natura in termini di attrezzature e accesso alle strutture, in linea con quello che sarà il risultato di D1.1 .

L'ICGEB continuerà a lavorare in collaborazione con l'INEP per supportare la replica del processo e la fase pilota, offrendo la propria esperienza per la risoluzione dei problemi, inclusa una visita in loco del Dr. Skoko per collaborare con gli scienziati dell'INEP sul processo.

Inoltre, l'esperto GMP dell'ICGEB e la Persona Qualificata AIFA dell'ICGEB lavoreranno attivamente per sostenere gli sforzi di INEP e Zdravlje verso la conformità e le procedure di QC appropriate.

D 3.1: Rapporto sulle attività di replicazione della tecnologia (M12)

GANTT chart:

WP	Titolo	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12
WP1	Training online, analisi GAP e allestimento del laboratorio INEP												
WP2	Trasferimento tecnologico del processo Trastuzumab												
WP3	Replica del processo e support tecnico post TT												

Budget:

Il budget è stato calcolato includendo i costi necessari e considerando anche l'importo del sostegno in natura che ICGEB, INEP e la società Zdravlje forniranno. L'ICGEB sosterrà tutti i costi di funzionamento dell'Unità di sviluppo biotecnologico durante i 2 mesi del WP2, compresi tutti i reagenti e i materiali di consumo di uso generale, le utenze e garantirà che la struttura sia completamente dedicata al progetto per il tempo necessario. Sul progetto sono stati addebitati solo alcuni specifici materiali di consumo.

Inoltre, l'ICGEB fornirà il supporto in natura del Dr. Skoko durante tutto il progetto. Il personale incaricato del progetto sarà supportato dal resto del personale della BDU che verrà offerto come contributo in natura. Allo stesso modo, il know-how esistente dell'ICGEB sulla produzione di Trastuzumab sarà disponibile per il progetto senza alcun costo.

L'INEP sosterrà il progetto selezionando e dedicando 4 scienziati al progetto e sostenendo le loro spese di viaggio e alloggio a Trieste. Inoltre, sosterranno gli sforzi per migliorare i laboratori esistenti e acquistare i materiali di consumo necessari per riprodurre il processo. Quest'ultima parte sarà svolta



con il supporto in natura della società Zdravlje che offrirà attrezzature e accesso alle strutture per accelerare il trasferimento tecnologico con l'obiettivo di supportare anche lo scale-up in futuro, ottimizzando così la pipeline dal laboratorio al mercato.

Budget di progetto

Personale	Descrizione	Cost
<i>Personale</i>	<i>esperto GMP dedicato, scienziati per supportare tutti e tre i WP, compreso personale dedicato per 2 mesi durante il trasferimento tecnologico.</i>	<i>47.200 €</i>
Totale Personale		47.200 €
Viaggi		
<i>Visite a INEP</i>	<i>Visite del Dr. Skoko in Serbia per: valutazione laboratorio, progetto di miglioramento</i>	<i>1.500 €</i>
<i>Post-TT</i>	<i>Visite presso INEP per valutare efficienza TT, supporto per troubleshooting e sviluppo progetti futuri</i>	<i>1.500 €</i>
Totale Viaggi		3.000 €
Attrezzature		
<i>2L Bioreactor</i>	<i>Bioreattore da banco da 2 litri per applicazioni di colture cellulari di mammiferi: Il processo di produzione del Trastuzumab nel laboratorio dell'ICGEB è stato sviluppato su scala di 250 ml in quattro bioreattori modulari Ambr250. Per aumentare la produzione a un livello adatto per ulteriori applicazioni industriali, è necessario aumentare il processo da 250 ml a un minimo di 2 litri.</i>	<i>56.000 €</i>
Totale attr.		56.000 €
Mat. Consumo		
<i>Reagenti e mat. consumo</i>	<i>Colonne RPHPLC, Capillari CZE, Consumabili per glycan test, resina protein A resin, gel, terreni di coltura</i>	<i>8.800 €</i>
Tot. Mat. Consumo		8.800 €
Subtotale		115.000 €
Costi indiretti (Overheads) 13%		14.950 €
TOTALE		129.950 €

IL SEGRETARIO GENERALE

IL PRESIDENTE