

HORIZON-JU-IHI-2026-13-two-stage-02: An AI Foundation Toxicology Model and Framework to Support Waiving a Second Species in Drug Safety Studies

PROGRAMMA FINANZIAMENTO	DI	Horizon Europe (HORIZON)
TITOLO BANDO (ITA/ENG)		<u>HORIZON-JU-IHI-2026-13-two-stage-02: Un modello e un quadro di riferimento tossicologico basati sull'intelligenza artificiale per supportare la deroga all'inclusione di una seconda specie negli studi sulla sicurezza dei farmaci.</u> <u>HORIZON-JU-IHI-2026-13-two-stage-02: An AI Foundation Toxicology Model and Framework to Support Waiving a Second Species in Drug Safety Studies</u>
DATA DI SCADENZA		08/10/2026
ENTE FINANZIATORE		Commissione Europea
BUDGET (€)		9 000 000
DURATA		Non definita
TEMATICHE		Benessere degli animali, Intelligenza artificiale, Farmacologia della sicurezza, Tossicologia
DESCRIZIONE		Le linee guida normative, ad esempio l'ICH M3(R2), relative alla valutazione non clinica della sicurezza dei nuovi farmaci a base di piccole molecole hanno storicamente richiesto studi di tossicità su due specie, in genere un roditore e un non roditore, al fine di massimizzare la probabilità di individuare effetti avversi, migliorare la trasponibilità all'uomo e fornire indicazioni per il dosaggio e il monitoraggio dei pazienti. Questo approccio basato su due specie è sempre più messo in discussione da considerazioni etiche, dalla durata lunga e costosa degli studi, dalla riproducibilità limitata e dall'incertezza riguardo alla rilevanza per l'uomo. Parallelamente, i progressi scientifici nella tossicologia meccanicistica, nei sistemi in vitro avanzati (ad esempio organoidi e sistemi microfisiologici), nelle tecnologie multi-omiche e nella modellizzazione basata sull'intelligenza artificiale stanno consentendo ai modelli alternativi non animali (NAM) di contribuire a ridurre la dipendenza dai modelli animali senza compromettere la sicurezza dei pazienti. Nel contesto di questo argomento, il modello tossicologico della AI Foundation sarà considerato un NAM, facilitando le deroghe relative alla seconda specie consentite dai NAM. Inoltre, il panorama normativo nelle giurisdizioni globali sta evolvendo rapidamente. La Commissione europea sta

preparando una tabella di marcia per l'eliminazione graduale della sperimentazione animale nella valutazione della sicurezza delle sostanze chimiche, prevista per il 2026; l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha intensificato l'attenzione sui NAM emergenti attraverso attività di monitoraggio delle tendenze future e gruppi di lavoro dedicati; il governo del Regno Unito ha pubblicato la strategia «Replacing Animals in Science» e la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha pubblicato una roadmap dedicata alla riduzione della sperimentazione animale negli studi di sicurezza preclinici. Nel loro insieme, queste iniziative evidenziano la necessità di prove solide, integrazione dei dati, metodi convalidati e un'azione coordinata delle parti interessate per sostenere alternative credibili alla sperimentazione sugli animali.

Un approccio basato sul «peso delle prove» può eliminare test sugli animali non necessari integrando e valutando diversi set di dati, nonché determinando se le prove disponibili siano sufficienti o se siano necessari ulteriori test non clinici per affrontare potenziali preoccupazioni in materia di sicurezza. Il valore di queste prove dipende dalla loro qualità, coerenza, rilevanza per l'uomo, nonché dalla natura e dalla gravità degli effetti osservati. Attualmente, l'assenza di metodi standardizzati e basati sui dati comporta che le decisioni possano variare a seconda dei revisori e delle giurisdizioni, creando un'incertezza che scoraggia l'adozione di modifiche al processo attuale. Un approccio più strutturato, riproducibile, convalidato e basato sulle prove sosterebbe un processo decisionale coerente, trasparente e ben motivato in merito alla possibilità di derogare agli studi su una seconda specie.

Questo argomento mira ad affrontare e standardizzare il processo di deroga per gli studi di tossicologia generale su piccole molecole, sia cronici che subcronici, condotti su una seconda specie, sviluppando un modello tossicologico di base trasparente e basato sull'intelligenza artificiale. Il modello dovrebbe essere sostenuto da set di dati in vivo diversificati, standardizzati e di alta qualità, che comprendano tutte le modalità dei medicinali, e supportato da un solido quadro di valutazione del peso delle prove. La singola specie più appropriata dovrebbe essere selezionata nelle prime fasi del programma di sviluppo del farmaco in base all'affinità e alle funzioni del bersaglio, al profilo dei metaboliti, ecc. Il contesto principale di utilizzo del Modello Tossicologico di Base basato sull'IA è quello di prevedere se la sperimentazione su una seconda specie fornirà ulteriori informazioni rilevanti per la sicurezza. Se le previsioni di tossicità sono equivalenti tra specie roditori e non roditori, si dovrebbe dare priorità alla riduzione dei test di tossicità cronica su specie non roditori.

Sebbene il contesto di utilizzo di questo argomento debba concentrarsi sull'esclusione dei test su una seconda specie per gli studi cronici e subcronici sulle piccole molecole, le azioni del progetto, il piano di sostenibilità e lo sviluppo e l'evoluzione continui del modello dovrebbero offrire l'opportunità di valutare la selezione appropriata di una singola specie e comprendere l'ampliamento del contesto di utilizzo per consentire l'esclusione dei test cronici su una singola specie nelle piccole

	molecole e in altre modalità, come gli oligonucleotidi. Pertanto, le fonti di dati pertinenti e la loro messa a disposizione dovrebbero consentire il raggiungimento di questo obiettivo più ampio e a lungo termine. La selezione della singola specie animale appropriata per le valutazioni di sicurezza precliniche dei farmaci derivati dalla biotecnologia, in linea con la linea guida ICH S6, dovrebbe essere presa in considerazione nell'ambito di questo progetto, a condizione che la disponibilità dei dati pertinenti sia sufficiente a consentire tale funzionalità.
OBIETTIVI	• Un modello tossicologico di base validato basato sull'Intelligenza Artificiale (IA) che fornisca previsioni probabilistiche trasparenti alle parti interessate del settore industriale e delle autorità regolatorie, al fine di determinare quando è improbabile che una seconda specie, negli studi a dosi ripetute su farmaci a piccole molecole di tipo cronico (>90 giorni) e subcronico (90 giorni), possa fornire ulteriori informazioni rilevanti in materia di sicurezza, inclusi i rischi di tossicità non rilevata, i risultati specifici per organo e la divergenza nel Livello senza Effetti Avversi Osservati (NOAEL). L'obiettivo sarebbe quello di consentire di rinunciare alla necessità di test cronici su due specie per le piccole molecole e altre modalità, ad esempio gli oligonucleotidi. • Un quadro standardizzato e trasparente sul peso delle prove per gli stakeholder dell'industria, delle autorità regolatorie e del mondo accademico che consenta una valutazione riproducibile della qualità, della coerenza, della rilevanza e dell'incertezza delle prove nelle domande di autorizzazione, sostenendo l'adozione più ampia del Modello Tossicologico della Fondazione AI e, in generale, delle strategie tossicologiche basate sulla Metodologia del Nuovo Approccio (NAM). • Strumenti funzionali, modelli e materiali formativi che supportino l'implementazione nel mondo reale, la sostenibilità e l'evoluzione del modello di base e del quadro di riferimento per la valutazione del peso delle prove, comprese linee guida su spiegabilità, provenienza, governance, uso etico e allineamento con i requisiti dell'IA, su misura per le esigenze delle parti interessate dell'industria, delle autorità regolatorie e del mondo accademico. Maggiore fiducia da parte delle parti interessate del settore e delle autorità regolatorie nelle richieste di deroga per la seconda specie, in particolare per i farmaci a piccole molecole, supportata da prove empiriche e calibrate e da un quadro che consenta una valutazione prevedibile, un processo decisionale globale più coerente in materia di deroghe e un avanzamento tempestivo dello sviluppo dei farmaci senza compromettere la sicurezza dei pazienti. Tale fiducia dovrebbe essere acquisita attraverso l'applicazione del modello e del quadro di riferimento ai fini della convalida e dell'accettazione da parte delle autorità di regolamentazione, con l'obiettivo a più lungo termine, che va oltre l'ambito dell'azione, di una revisione delle linee guida

	normative ICH M3(R2) che tenga conto dei risultati del futuro progetto. Questo argomento dovrebbe offrire l'opportunità di estendere tale fiducia all'esenzione dai test cronici su una singola specie, al di là dei farmaci a piccole molecole e ad altri tipi di studio.
RISULTATI ATTESI	Si prevede che l'azione prevista nell'ambito di questo tema produca i seguenti impatti: • Un processo decisionale più rapido e informato grazie all'uso di un NAM basato sull'intelligenza artificiale (AI Foundation Toxicology Model) e una maggiore efficienza attraverso l'elaborazione rapida di grandi quantità di dati. • Maggiore coerenza e standardizzazione in un approccio basato sul NAM, in particolare su un modello di IA, utilizzato dall'industria per lo sviluppo, la sperimentazione e la produzione efficienti di tecnologie sanitarie innovative, sicure ed efficaci, migliorando la competitività industriale. • Adozione normativa di un modello di deroga per la seconda specie basato sul NAM (AI Foundation Toxicology Model) e di un quadro di riferimento basato sul peso delle prove, in linea con le raccomandazioni e con un processo decisionale globale più coerente in materia di deroga alla sperimentazione sulla seconda specie. • Riduzione dell'uso di animali, tempistiche accelerate e costi inferiori, rafforzando la competitività dell'industria sanitaria europea attraverso benefici economici ed etici. • Miglioramento della salute pubblica, poiché i pazienti beneficeranno di medicinali sicuri ed efficaci sviluppati più rapidamente utilizzando NAM convalidati. Si prevede che l'azione contribuisca alla direttiva UE (2010/63/UE) sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici e all'attuazione dei principi delle 3R (sostituire, ridurre e perfezionare) per l'uso degli animali. Si prevede inoltre che l'azione tenga conto e contribuisca ai programmi, alle iniziative e alle politiche dell'UE sulle metodologie di nuovo approccio (NAM), come la futura azione dello Spazio europeo della ricerca (ERA) volta ad accelerare le NAM per far progredire la ricerca biomedica e la sperimentazione di medicinali e dispositivi medici.
CHI PUÒ PRESENTARE IL PROGETTO	Qualsiasi persona giuridica, indipendentemente dal luogo di stabilimento, comprese le persone giuridiche di paesi terzi non associati o le organizzazioni internazionali (comprese le organizzazioni internazionali europee di ricerca), può partecipare (indipendentemente dal fatto che sia ammissibile al finanziamento o meno), purché siano soddisfatte le condizioni stabilite nel regolamento Horizon Europe, insieme a qualsiasi altra condizione stabilita nell'invito specifico/argomento specifico. Il Centro comune di ricerca (JRC) può partecipare in qualità di membro del consorzio selezionato per il finanziamento, come

	beneficiario senza dotazione finanziaria o come partner associato. Il JRC non prenderà parte alla preparazione e alla presentazione della proposta (vedere General Annex B).
MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE	Attraverso il portale Funding and Tenders
LINK ALLA CALL	https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/topic-details/HORIZON-JU-IHI-2026-13-two-stage-02