

OBSERVING 2026

mRNA Cancer Vaccines

APPENDICE
SPECIALE

Crediti

Titolo: *Observing 2026 – Vaccini a mRNA contro il cancro*

Autore e coordinamento editoriale:

Dott. Gianpaolo Marcucci – *Human Advisor Project* (humanadvisorproject.org)

Redazione e ricerca scientifica:

Team Human Advisor Project, con supporto di fonti accademiche, istituzionali e aziendali.

Fonti principali:

- Pubblicazioni scientifiche (*Nature*, *The Lancet*, *Cell*, *JCO*, *Cancers*).
- Agenzie regolatorie (FDA, EMA, NMPA).
- Comunicati ufficiali di Moderna, BioNTech, Merck, Gritstone, NHS.
- World Health Organization (OMS), Cancer Research UK, National Cancer Institute (USA).

Immagini:

- NASA / Wikimedia Commons (pubblico dominio).
- Wikimedia Commons – vari contributori (licenza CC BY 2.0 / CC BY-SA).
- Creative Commons Presskit (logo CC).

Licenza:

Quest'opera è rilasciata sotto licenza **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0)**.

Note:

Questo documento è destinato a policymaker, ricercatori e pubblico informato. Non sostituisce linee guida cliniche ufficiali né pareri medici individuali.

Vaccini a mRNA contro il cancro: Stato dello sviluppo globale (2025-2026)

Introduzione

Negli ultimi anni, i vaccini a mRNA sono emersi come una delle frontiere più promettenti nell'oncologia, alimentati dal successo della tecnologia mRNA contro COVID-19^{[1][2]}. A differenza dei vaccini tradizionali che utilizzano proteine o virus attenuati, i vaccini a mRNA forniscono alle cellule le istruzioni genetiche per produrre specifici antigeni tumorali, addestrando così il sistema immunitario a riconoscere e attaccare le cellule cancerose^[3]. Questa strategia consente di ottenere risposte immunitarie mirate contro il cancro con una maggiore flessibilità e rapidità di sviluppo.

La ricerca sui vaccini oncologici non è nuova – basti pensare al vaccino *HPV* che ha ridotto i casi di carcinoma cervicale di quasi il 90% tra le giovani donne vaccinate^[4] – ma la tecnologia mRNA ha aperto possibilità inedite. Nel 2024, definito da alcuni “l’anno dei vaccini contro il cancro”, numerosi risultati positivi hanno dominato le prime pagine, indicando che stiamo entrando in una nuova era (*golden age*) della ricerca oncologica^[5]. Aziende come Moderna e BioNTech (divenute famose con i vaccini COVID-19) hanno annunciato molteplici nuovi studi clinici su vaccini antitumorali, in collaborazione con istituzioni pubbliche come il Servizio Sanitario Nazionale del Regno Unito (NHS)^[2]. Questo rapporto fornisce un quadro completo sullo stato attuale (2025-2026) dello sviluppo globale dei vaccini a mRNA contro il cancro, rivolgendosi a policymaker e decisori pubblici. Verranno trattati i vaccini mRNA terapeutici e profilattici, i progressi dalla fase preclinica fino agli studi clinici avanzati, le principali aziende e partnership pubblico-private, i tipi di tumore oggetto di studio, le piattaforme tecnologiche utilizzate, i risultati pubblicati con indicazioni degli enti regolatori, una cronologia dei principali sviluppi dal 2020 a oggi (con enfasi su 2025-2026) e lo **stato dell’arte in diverse aree geografiche** (Europa, USA, Asia e altri). Inoltre, vengono presentati grafici, infografiche, tabelle comparative, timeline e una panoramica geografica delle sperimentazioni per facilitare la comprensione e l’analisi strategica.

Vaccini a mRNA terapeutici vs profilattici

I vaccini antitumorali possono essere **profilattici** (preventivi, mirati a impedire l'insorgenza del cancro) o **terapeutici** (mirati a trattare un cancro già esistente stimolando il sistema immunitario a colpire il tumore). I vaccini profilattici tradizionali più affermati riguardano virus oncogeni: ad esempio, i vaccini contro il papillomavirus umano (*HPV*) e contro l'epatite B prevengono rispettivamente i tumori cervicali e alcuni tumori epatici riducendo le infezioni virali correlate[4]. Tali vaccini profilattici anti-cancro ad oggi **non utilizzano la tecnologia mRNA**, ma proteine ricombinanti o virus inattivati. In effetti, sebbene si sia ipotizzato l'uso di vaccini mRNA come alternativa per prevenire tumori virali (ad esempio un vaccino mRNA anti-*HPV*), finora non risultano sperimentazioni cliniche pubblicate sull'uomo per scopi preventivi di questo tipo[6]. Tuttavia, la prospettiva è concreta: in Cina nel 2024 è stato autorizzato un vaccino a mRNA mirato ai tumori associati al virus Epstein-Barr (*EBV*) per uno studio di fase I[7], e anche in occidente si valutano vaccini mRNA preventivi per soggetti ad alto rischio (ad esempio, un progetto anglo-spagnolo sta sviluppando *LungVax*, un vaccino preventivo contro il carcinoma polmonare basato sulla tecnologia dei vaccini COVID-19)[8]. Questo campo profilattico è dunque nascente e complementare ai programmi di vaccinazione già in essere (ad esempio l'OMS raccomanda di estendere globalmente la copertura vaccinale *HPV* per eliminare i tumori correlati).

Il fulcro dell'innovazione attuale riguarda però i **vaccini a mRNA terapeutici**, destinati a pazienti oncologici per stimolare un attacco immunitario verso il tumore presente. Questi vaccini terapeutici possono essere **personalizzati** (contenenti neoantigeni specifici del tumore del singolo paziente) oppure **"off-the-shelf"** (con antigeni tumorali generici o condivisi tra molti pazienti, come ad esempio antigeni associati al melanoma o a tumori polmonari comuni)[9][10]. Nei vaccini personalizzati, si parte da un campione del tumore del paziente per sequenziare le mutazioni e identificare neoantigeni unici; quindi si sintetizza un mRNA su misura che codifica per una selezione di queste mutazioni. Nei vaccini non personalizzati, invece, l'mRNA codifica antigeni tumorali noti (mutazioni ricorrenti o antigeni tumorali associati) validi per una popolazione più ampia di pazienti.

In sintesi, i vaccini profilattici mRNA contro il cancro rappresentano un potenziale futuro (prevenire i tumori prima che insorgano), mentre i vaccini terapeutici mRNA sono una realtà emergente volta a migliorare le cure oncologiche attuali. Nel prosieguo del

rapporto, il focus sarà principalmente su questi vaccini terapeutici a mRNA, senza dimenticare di segnalare i progressi verso approcci vaccinali preventivi laddove pertinenti.

Piattaforme tecnologiche e approcci scientifici

I vaccini a mRNA antitumorali si basano su diverse piattaforme tecnologiche in rapido sviluppo. Attualmente possiamo distinguere: **mRNA convenzionale (non replicante)**, **mRNA auto-amplificante (saRNA)**, **sistemi trans-amplificanti** e perfino formati innovativi come **RNA circolare (circRNA)**[\[11\]](#)[\[12\]](#). Ciascuna piattaforma presenta vantaggi specifici:

- **mRNA convenzionale (non-replicante):** è una molecola di mRNA standard che codifica gli antigeni di interesse. Viene formulata tipicamente in nanoparticelle lipidiche (LNP) per proteggerla dalla degradazione e facilitarne l'ingresso nelle cellule presentanti l'antigene[\[13\]](#). Una volta rilasciato nel citoplasma, l'mRNA viene tradotto in proteina antigenica, che viene processata e esposta sulle molecole MHC, attivando linfociti T CD8+ e CD4+ specifici[\[3\]](#)[\[14\]](#). Questo approccio ha già dimostrato elevata immunogenicità (come visto coi vaccini COVID-19) ed è usato in molti vaccini sperimentali anticancro. Tuttavia, l'mRNA convenzionale esprime l'antigene per un tempo relativamente breve, potenzialmente limitando la durata della stimolazione immunitaria.
- **mRNA auto-amplificante (saRNA):** deriva da virus a RNA (es. alfavirus) ingegnerizzati per conservare le sequenze di replicazione virale. Quando il saRNA entra nella cellula, non produce solo la proteina bersaglio ma anche gli enzimi di replicazione che creano molte copie di sé stesso, amplificando la produzione dell'antigene tumorale[\[15\]](#). In questo modo si ottiene una **espressione antigenica prolungata e potente** anche con dosi minori di RNA iniziale. Piattaforme saRNA stanno mostrando risultati promettenti dove serve una stimolazione immunitaria robusta e duratura[\[15\]](#). Gritstone Bio, ad esempio, utilizza approcci combinati (vettore adenovirale + saRNA) per i suoi vaccini neoantigenici, con l'obiettivo di aumentare l'efficacia immunitaria con dosi più basse[\[16\]](#).
- **Trans-amplifying RNA:** un approccio modulare in cui una parte di RNA codifica per le proteine di replicazione virale, mentre un'altra parte (separata) codifica

per l'antigene. Inviando entrambi, l'RNA di replicazione amplifica la trascrizione dell'RNA antigene (senza che quest'ultimo debba portarsi dietro tutto il "bagaglio" genetico virale). Questo consente una flessibilità nel mix di antigeni, ottimizzando al contempo la carica replicativa.

- **RNA circolare (circRNA):** è una frontiera emergente. Le molecole di circRNA sono chiuse ad anello, prive di estremità libere, il che le rende molto più stabili e resistenti alle nucleasi rispetto all'mRNA lineare tradizionale[17]. Possono quindi persistere più a lungo nelle cellule e produrre antigeni per periodi estesi. Recenti studi indicano che vaccini a circRNA mantengono immunogenicità anche dopo liofilizzazione e stoccaggio a temperatura di frigorifero, superando alcuni limiti di *cold-chain* e stabilità propri dei vaccini a mRNA lineare[17]. Ciò potrebbe rivelarsi cruciale per distribuire vaccini mRNA in contesti globali con risorse limitate.

Oltre alla natura dell'RNA, **le piattaforme di veicolazione** ricoprono un ruolo essenziale. La maggior parte dei vaccini a mRNA utilizza **nanoparticelle lipidiche (LNP)** simili a quelle dei vaccini COVID-19, ottimizzate però per bersagliare cellule immunitarie o tessuti specifici. Progressi di *delivery* includono LNP di **nuova generazione con targeting tissutale** (per esempio, LNP modificate per accumularsi nei linfonodi o nel microambiente tumorale) e nano-sistemi "**a strati**". Un esempio innovativo è il vaccino per glioblastoma dell'Università della Florida che utilizza nanoparticelle lipidiche "a strati di cipolla": all'interno di ogni nanoparticella vi sono strati lipidici concentrici che racchiudono grandi quantità di mRNA, e tali particelle tendono ad aggregarsi tra loro formando cluster voluminosi[18][19]. L'idea è di creare un segnale di pericolo più forte – queste strutture ricordano al sistema immunitario un'infezione virale massiccia – attivando più potentemente le difese. Tale approccio ha portato a una **rapida conversione di tumori cerebrali "freddi" in "caldi"** (ossia ricchi di infiltrato immunitario) **in meno di 48 ore** dalla vaccinazione nei modelli preclinici e nei primi pazienti trattati[20]. La figura seguente illustra, in forma di infografica, il funzionamento e gli elementi chiave delle piattaforme vaccinali a RNA:

Schema di concetti chiave nei vaccini a mRNA anticancro: la tecnologia mRNA consente terapie personalizzate che addestrano il sistema immunitario a riconoscere antigeni tumorali. Dal 2024-2025 si registrano progressi notevoli: un vaccino mRNA anti-melanoma in combinazione con immunoterapia ha ridotto le recidive del 44%,

risultati pionieristici si sono avuti anche nel pancreas e nel glioblastoma. Oltre 120 trial clinici sono in corso nel mondo, ma restano sfide come gli alti costi (oltre 100.000 \$ per paziente). L'intelligenza artificiale aiuta a selezionare i bersagli antigenici ottimali, mentre le innovazioni manifatturiere hanno accorciato i tempi di produzione da ~9 settimane a <4 settimane[\[21\]\[22\]](#).

(Nota: infografica adattata da Magoola et al., Cancers 2025[\[21\]\[22\]](#)).

Ulteriori innovazioni scientifiche includono l'**integrazione dell'intelligenza artificiale (AI)** e di tecniche di editing genetico come **CRISPR** nel processo di sviluppo dei vaccini. L'AI viene utilizzata per prevedere e selezionare i neoantigeni più immunogenici di un dato tumore, analizzando grandi moli di dati genomici e proteomici[\[23\]\[15\]](#). Ciò accelera la progettazione di vaccini personalizzati e ne aumenta le probabilità di efficacia. CRISPR, invece, è studiato per creare sequenze mRNA ottimizzate o per modificare cellule immunitarie del paziente da usare in combinazione col vaccino (ad es. linfociti T ingegnerizzati da re-infondere). Queste convergenze tecnologiche puntano a rendere i vaccini a mRNA sempre più precisi e potenti.

Infine, va menzionato il **problema dei costi e della produzione**. I primi vaccini personalizzati richiedevano settimane di lavorazione e costi elevatissimi (oltre 100 mila dollari a paziente)[\[24\]](#). Oggi, grazie a piattaforme produttive automatizzate (*closed system*) e procedure modulari, i tempi dalla biopsia tumorale alla consegna del vaccino si sono ridotti drasticamente (anche sotto 4 settimane nelle esperienze più avanzate) [\[21\]](#). Sono in uso sistemi robotizzati e analitiche di qualità in tempo reale per garantire che ogni lotto personalizzato rispetti gli standard senza intervento manuale[\[25\]\[26\]](#). Inoltre, si sperimentano approcci **ibridi di produzione**: ad esempio, produrre in serie componenti standard (antigeni tumorali condivisi) integrandoli poi con i peptidi neoantigenici specifici di ciascun paziente solo nella fase finale[\[27\]](#). Questo potrebbe abbattere i costi unitari sfruttando economie di scala per la parte comune del vaccino.

In sintesi, le piattaforme dei vaccini a mRNA contro il cancro sono in rapida evoluzione: dall'architettura dell'mRNA (convenzionale, auto-amplificante, circolare) ai veicoli di consegna (LNP di nuova generazione, nanosistemi ingegnerizzati) fino a processi produttivi ottimizzati. Queste innovazioni mirano tutte a **massimizzare l'immunogenicità antitumorale e minimizzare tempi, costi e complessità**, preparando il terreno per la fase di maturazione clinica di questi vaccini.

Panoramica degli studi preclinici e clinici

La transizione dai laboratori alla clinica dei vaccini a mRNA oncologici ha accelerato enormemente dopo il 2020. Nel periodo **2020-2023** si è assistito a una proliferazione di studi preclinici su modelli animali e all'avvio di numerosi trial sull'uomo, spesso in fase I, sostenuti anche dalla fiducia guadagnata dalla tecnologia mRNA in campo infettivologico. Già entro il 2024 risultavano registrati **oltre 120 studi clinici** su vaccini anticancro a RNA in tutto il mondo^{[28][29]}, coprendo una grande varietà di tumori: polmone, mammella, prostata, melanoma, pancreas, tumori cerebrali, e molti altri. Questa ampiezza di indicazioni in studio è indicativa della **versatilità** della piattaforma mRNA, che permette di prendere di mira antigeni specifici per praticamente qualsiasi tipo di neoplasia^[29].

Parallelamente, decine di candidati vaccini sono stati testati in modelli preclinici (topi, modelli *in vitro* e persino cani da compagnia con tumori spontanei) mostrando capacità di indurre risposte immunitarie antitumorali robuste^[30]. Questi studi hanno permesso di risolvere gradualmente le sfide iniziali, ad esempio aumentando la stabilità dell'mRNA, modulandone l'immunogenicità innata (tramite nucleosidi modificati) e identificando combinazioni efficaci con altri immunoterapici (come gli inibitori dei checkpoint immunitari).

Ad oggi (inizio 2026), **diversi vaccini a mRNA terapeutici sono in fase clinica avanzata** (fase II o III) e alcuni hanno già mostrato risultati clinici senza precedenti in sottotipi di tumore difficili da trattare. Vale la pena sottolineare che **nessun vaccino a mRNA antitumorale ha ancora ottenuto l'approvazione definitiva** dagli enti regolatori (FDA, EMA o equivalenti) – il percorso normativo è in corso – ma i dati di efficacia ottenuti hanno portato a designazioni di *Breakthrough Therapy* o *Fast Track* in alcuni casi, segnalando l'urgenza di accelerarne lo sviluppo. Ad esempio, il vaccino personalizzato mRNA-4157/V940 (Moderna/Merck) per il melanoma ha ricevuto la designazione **“Breakthrough” dalla FDA** nell'anno successivo ai risultati positivi di fase II, mentre BioNTech ha ottenuto la **Fast Track** dalla FDA e la designazione **PRIME dall'EMA** per il suo vaccino BNT111 nel melanoma avanzato^[31]. Queste designazioni offrono supporto regolatorio e corsie preferenziali per i vaccini più promettenti destinati a bisogni clinici non soddisfatti.

Di seguito, esaminiamo i risultati chiave emersi nelle varie fasi cliniche, dai primi studi di sicurezza immunogenicità (fase I) fino ai trial randomizzati di efficacia (fase II/III). Si fornisce inoltre una **timeline** dei progressi principali dal 2020 ad oggi, per contestualizzare l'evoluzione rapida di questo campo:

Timeline degli sviluppi nei vaccini a RNA contro il cancro (2020-2029): Negli anni immediatamente successivi al 2020, con il successo dei vaccini COVID-19 a mRNA, vi è stata un'esplosione di studi clinici sui vaccini mRNA oncologici. 2021-2023: primi segnali di efficacia (es. vaccini personalizzati in melanomi metastatici e tumori difficili come pancreas); investimenti pubblici e privati crescenti. 2024-2025: periodo di svolta con risultati "breakthrough" – nel melanoma (mRNA-4157 + pembrolizumab), nel pancreas (vaccino mRNA personalizzato MSKCC/BioNTech) e nel glioblastoma (vaccino a nanoparticelle stratificate) – e oltre 120 trial attivi globalmente[32][29]. Vengono emanate linee guida FDA per i vaccini terapeutici (2024) e l'NHS britannico lancia un programma nazionale di trial con BioNTech (Launch Pad). 2025-2026: fase di preparazione regolatoria – partono studi di fase III internazionali (es. melanoma, polmone), i dati maturano e si pianificano le prime sottomissioni registrative previste attorno al 2026-27[33][34]. 2027-2029: attesa transizione commerciale con possibili prime approvazioni entro il 2029 e integrazione graduale nella pratica clinica[12]. Nel frattempo, continuano a migliorare le tecnologie (obiettivo: dimezzare costi per paziente) e si ampliano le indicazioni trattate.

(Elaborazione basata su dati 2020-2025 da fonti scientifiche e comunicati[35][36].)

Sicurezza e risposte immunitarie (Studi di fase I)

I primi studi clinici (fase I) sui vaccini a mRNA contro il cancro avevano principalmente l'obiettivo di valutarne la **sicurezza** e la capacità di indurre risposte immunitarie nei pazienti. Questi trial, spesso condotti su **piccoli gruppi di pazienti (20-50) in stadi avanzati di malattia**, hanno in generale confermato un **profilo di sicurezza accettabile** dei vaccini mRNA, simile a quello osservato nei vaccini anti-infettivi: effetti collaterali soprattutto di grado lieve-moderato (es. reazioni nel sito d'iniezione, sintomi simil-inflenzali) e alcuni eventi avversi immuno-correlati gestibili[37][38]. In uno studio pilota al University of Florida su 4 pazienti con glioblastoma, ad esempio, tutti i partecipanti hanno manifestato una forte attivazione immunitaria dopo il vaccino mRNA e, sebbene alcuni abbiano avuto effetti collaterali seri, questi sono stati gestiti con successo e considerati accettabili nel contesto della malattia avanzata[37].

Dal punto di vista dell'**immunogenicità**, i vaccini a mRNA hanno mostrato di poter indurre sia risposte dei linfociti T citotossici (CD8+) sia risposte anticorpali (linfociti B) contro gli antigeni tumorali codificati^{[39][40]}. Ad esempio, il vaccino BNT111 di BioNTech (mirato a quattro antigeni non mutati del melanoma: NY-ESO-1, MAGE-A3, tyrosinasi e TPTE) ha indotto risposte T specifiche contro almeno uno degli antigeni nel **75%** dei pazienti in uno studio di fase I su melanoma in stadio avanzato^[9]. Inoltre, in **combinazione con un inibitore di PD-1**, lo stesso vaccino ha portato a **risposte tumorali obiettive**: nel trial di fase I/II *Lipo-MERIT*, 6 pazienti su 17 (35%) con melanoma avanzato trattati con BNT111 + terapia anti-PD-1 hanno ottenuto una riduzione tumorale parziale (PR), mentre nessun paziente trattato col solo vaccino ha avuto risposta completa ma alcuni hanno stabilizzato la malattia^[41]. Ciò suggerisce che i vaccini mRNA, pur stimolando i linfociti T, **possono beneficiare enormemente dell'associazione con altre immunoterapie** per tradurre l'immunogenicità in regressioni tumorali clinicamente rilevanti.

Un'altra piattaforma, sviluppata da CureVac in studi iniziali, ha valutato vaccini mRNA “polivalenti” per tumori come il carcinoma prostatico metastatico (formulazione CV9103/4 contenente fino a 6 antigeni di prostata). Nel complesso, questi studi hanno mostrato **buona tollerabilità ma efficacia limitata** come monoterapia: ad esempio, in uno studio di fase I/II in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, il vaccino mRNA di CureVac ha indotto risposte immuni in diversi pazienti ma **non ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione** rispetto al controllo^[42]. Ciò ha evidenziato presto che, specie nei tumori molto avanzati, la strategia vaccinale va probabilmente combinata con altre terapie.

Una lezione importante emersa dalle fasi I è la necessità di identificare **biomarcatori di risposta**. In uno studio pionieristico su 13 pazienti con melanoma metastatico trattati con un vaccino mRNA personalizzato (ognuno con 10 neoantigeni specifici) iniettato *intranodalmente*, tutti hanno sviluppato risposte T multi-neoantigene, ma solo alcuni hanno mostrato benefici clinici^[43]. Tali risultati hanno spinto i ricercatori a cercare correlati immunologici del successo vaccinale. Ad esempio, nello **studio di fase I sul pancreas** (MSKCC/BioNTech, vedi oltre), i pazienti che hanno risposto immunologicamente al vaccino mostravano l’espansione di specifici cloni di cellule T memoria nel sangue (tracciati con una tecnica chiamata *CloneTrack*) e – fatto curioso – quasi tutti avevano conservato la milza, suggerendo che la presenza della milza potesse facilitare una risposta robusta al vaccino^[44]. Questo tipo di insight aiuta a

ottimizzare i protocolli successivi (ad esempio, evitando splenectomie routinarie quando possibile, o modulando il timing di somministrazione con altri trattamenti).

In sintesi, i trial di fase I hanno stabilito che i vaccini a mRNA antitumorali **possono essere somministrati in sicurezza** e sono altamente **immunogenici**, gettando le basi per testarne l'efficacia clinica in studi più ampi.

Efficacia preliminare: risultati in fase II (Melanoma, Pancreas, etc.)

Gli studi di **fase II** – spesso randomizzati e controllati, sebbene ancora con numeri relativamente ridotti – hanno fornito le prime prove dell'efficacia clinica dei vaccini a mRNA in combinazione con le terapie standard.

Melanoma (stadio III/IV resecato, adiuvante): il caso finora più emblematico è quello del vaccino personalizzato **mRNA-4157 (V940)** sviluppato da Moderna in collaborazione con Merck. Questo vaccino, personalizzato per ciascun paziente con melanoma in stadio avanzato operato, codifica fino a 34 neoantigeni tumorali individualizzati e viene somministrato dopo l'intervento chirurgico in combinazione con l'anti-PD-1 pembrolizumab. Nel trial di fase II **KEYNOTE-942**, 157 pazienti ad alto rischio sono stati randomizzati tra il trattamento adiuvante con vaccino mRNA-4157 + pembrolizumab vs il solo pembrolizumab^[45]. I risultati, pubblicati su *The Lancet* a inizio 2024, hanno mostrato un **allungamento della sopravvivenza libera da recidiva (RFS) nel braccio con vaccino**: a ~18 mesi, il 79% dei pazienti trattati con vaccino + pembrolizumab era libero da recidiva, rispetto al 62% con la sola immunoterapia^[46]. In termini di riduzione del rischio, ciò corrisponde a una **riduzione relativa del 44% delle recidive o decessi** (HR = 0,56) rispetto allo standard^[47]. Sebbene il valore di p (0,053) fosse marginale sul piano statistico, i clinici hanno sottolineato la **significatività clinica** di questo beneficio, specie considerando che **circa il 40% dei pazienti nel gruppo di controllo recidivava** entro 2 anni contro il 22% nel gruppo con vaccino^[48]. Importante, non sono emerse **tossicità nuove**: gli eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento si sono verificati nel 25% dei pazienti con vaccino vs 18% con solo pembrolizumab, indicando un profilo di sicurezza **gestibile e non significativamente aggravato** dal vaccino^[49]. Questo studio ha rappresentato la **prima dimostrazione prospettica** che aggiungere un vaccino a mRNA personalizzato alla terapia immunitaria può effettivamente migliorare gli esiti clinici nei pazienti oncologici^[50]. Di conseguenza, nel 2023 la FDA ha concesso a mRNA-4157 la designazione di *Breakthrough Therapy*, e lo sviluppo è rapidamente passato alla fase III globale (studio

KEYNOTE-942 Part B), con **arruolamento internazionale in corso nel 2025** e l'obiettivo di presentare domanda regolatoria nel 2026^{[33][34]}.

Tumore del pancreas (adenocarcinoma pancreatico): il pancreas è storicamente un "cimitero" per gli approcci immunoterapici, a causa della bassa immunogenicità e dell'ambiente tumorale immunosoppressivo (i checkpoint immunitari come PD-1 falliscono nel pancreas, a differenza del melanoma)^[51]. In questo contesto, ha destato enorme interesse il trial pilota condotto dal Memorial Sloan Kettering Cancer Center in collaborazione con BioNTech su un vaccino mRNA **personalizzato per il carcinoma pancreatico**. Nel **2022** sono stati riportati al congresso ASCO e poi su *Nature* i risultati di fase I: 16 pazienti operati per adenocarcinoma pancreatico hanno ricevuto, dopo la chirurgia, un trattamento combinato di immunoterapia anti-PD-L1 (atezolizumab), chemioterapia (mFOLFIRINOX) e un vaccino mRNA personalizzato (**autogene cevumeran**, codificante fino a 20 neoantigeni per paziente)^{[52][53]}. Nonostante il campione esiguo, i risultati sono stati impressionanti: il vaccino è risultato **fattibile da produrre** (tutti i 16 pazienti hanno ricevuto il loro vaccino in ~9 settimane dalla chirurgia) e ha indotto **risposte immunitarie T CD8+ de novo in 8 pazienti su 16 (50%)**^[54]. Questa metà di pazienti "responder immunologici" ha avuto esiti clinici nettamente migliori: a un follow-up mediano di 18 mesi, **nessuno dei responder aveva ancora avuto recidive** (RFS mediana non raggiunta), mentre tutti gli 8 "non-responder" (quelli senza risposta T al vaccino) sono andati incontro a recidiva, con una RFS mediana di 13,4 mesi^[55]. La differenza in termini di rischio di recidiva tra i due gruppi era significativa ($p = 0,003$)^[56]. In pratica, **il vaccino ha stimolato forti linfociti T in metà dei pazienti e in questi la malattia non è ritornata a breve termine**, suggerendo un controllo immunologico del cancro^[57]. In uno dei pazienti responder, i medici hanno addirittura osservato che i linfociti indotti dal vaccino hanno **eliminato** una piccola metastasi al fegato che stava emergendo, cosa mai vista prima nel tumore pancreatico^[57]. Questi risultati, seppur preliminari, rappresentano un **cambio di paradigma**: per la prima volta un'immunoterapia (il vaccino mRNA neoantigenico) ha mostrato la possibilità di tenere a bada il cancro del pancreas in fase iniziale^{[58][59]}. Al congresso ASCO 2023, il team MSKCC-BioNTech ha annunciato l'avvio di un più ampio studio **randomizzato di fase II** su questo approccio in centri multipli tra USA, Europa e Australia^[60]. Va notato che il vaccino è stato ben tollerato e integrato senza problemi nel regime chemio-immunoterapico post-operatorio^[54]. Inoltre, i follow-up più lunghi (3-4 anni) presentati nel 2025 indicano che **le risposte immunitarie indotte**

persistono nel tempo: in 8 pazienti (su 16) si sono rilevati linfociti T specifici ancora attivi fino a 3-4 anni dopo la vaccinazione, segno di una memoria immunitaria robusta[61]. Questo persistere delle risposte è fondamentale per prevenire ricadute tardive in un tumore così aggressivo.

Tumori cerebrali (glioblastoma): un altro risultato notevole proviene dall'ambito dei tumori cerebrali, tipicamente refrattari all'immunoterapia. Un vaccino a mRNA sviluppato dall'Università della Florida ha mostrato, in uno studio preliminare su cani con glioma spontaneo e nei primi pazienti, di poter **attivare il sistema immunitario contro il glioblastoma in tempi rapidissimi**[62]. Come descritto in precedenza, la chiave è stata una formulazione innovativa di **nanoparticelle lipidiche stratificate**, in grado di veicolare una grande quantità di mRNA derivato dalle cellule tumorali del paziente. Nei **cani** con tumori cerebrali trattati, la sopravvivenza è risultata quasi **quattro volte superiore** a quella attesa storicamente senza tale trattamento[63][62]. Nei primi **4 pazienti umani** arruolati in una fase I, si è osservato che entro 48 ore dal vaccino le loro lesioni cerebrali mostravano al biopsia segni di massiccia infiltrazione immunitaria – un risultato senza precedenti per un glioblastoma[20]. Anche se è presto per giudicare l'impatto clinico (questi pazienti hanno bisogno di un follow-up più lungo per vedere se vivranno di più), il dato importante è la **"conversione" immunologica**: il vaccino è riuscito a rendere il tumore **immunogenico**, potenzialmente rendendolo suscettibile ad altre terapie (come i checkpoint inhibitors che finora nel glioblastoma fallivano). Questo studio sta proseguendo con l'apertura di una fase I pediatrica e ulteriori coorti di adulti[64][65]. Anche in questo caso la sicurezza è stata accettabile, con qualche effetto collaterale severo ma transitorio[37].

Altri tipi di tumore: numerosi altri trial di fase I-II sono in corso o hanno riportato dati preliminari. Nel **cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC)**, BioNTech ha avviato nel 2024 uno studio globale su **BNT116**, un vaccino mRNA che codifica antigeni condivisi del NSCLC (mutazioni frequenti e antigeni oncofetali)[10]. Lo studio coinvolge 34 centri in 7 Paesi, inclusi Regno Unito, USA e vari Paesi UE[66]. Il primo paziente trattato a Londra ha ricevuto il vaccino in combinazione a terapia standard, e l'obiettivo iniziale è verificarne sicurezza e dose ottimale, per poi valutare segnali di efficacia (ad es. prevenzione di recidive post-chirurgiche)[67][68].

Nel **tumore del seno triplo negativo**, sono in sviluppo vaccini mRNA mirati a bersagli come proteine di fusione tipiche (ad es. vaccini contro clausina-6 in combinazione con

CAR-T anti-CLDN6) che potrebbero amplificare l'effetto delle terapie cellulari[69]. In **tumori testa-collo HPV-positivi**, BioNTech sta testando **BNT113** (vaccino mRNA per l'oncoproteina virale E6/E7 di HPV16) in uno studio di fase II/III internazionale in combinazione con pembrolizumab in prima linea[70].

Infine, è degno di nota un approccio “pan-cancro” perseguito da alcuni: Gritstone e altre biotech stanno sviluppando vaccini **“off-the-shelf” per neoantigeni condivisi**. Il loro candidato **SLATE** contiene mRNA per mutazioni driver comuni (es. diverse mutazioni di KRAS presenti in tumori polmonari e colonrettali); questo vaccino può essere usato in qualunque paziente il cui tumore presenta una delle mutazioni KRAS target. I dati di fase I indicano che SLATE può indurre risposte T contro queste mutazioni condivise, ma l'efficacia clinica è modesta finora. Ad esempio, in uno studio su pazienti con tumori solidi avanzati KRAS-mutati, il vaccino SLATE da solo non ha prodotto regressioni; Gritstone sta quindi passando a combinazioni con immunoterapici e a studi specifici (hanno avviato nel 2024 una fase II su SLATE + anti-PD1 in tumori polmonari KRAS G12C)[71][72]. Nel frattempo il loro programma personalizzato **GRANITE** in tumori colorettali metastatici ha mostrato solo un lieve miglioramento della PFS (riduzione del 21% del rischio di progressione, ma senza significatività robusta) in uno studio di fase II del 2024[73], segno delle difficoltà intrinseche nei tumori molto avanzati e dell'importanza di testare i vaccini in stadi più precoci o con terapie combinate.

Riassumendo i risultati clinici: al termine del 2025, i vaccini mRNA terapeutici anticancro hanno fornito **prove di concetto** convincenti di efficacia in almeno due contesti (melanoma e pancreas) tradizionalmente gestiti con terapie convenzionali. Anche altri segnali (glioblastoma, NSCLC) sono incoraggianti, sebbene meno maturi. Nessun altro approccio vaccinale o immunoterapico da solo aveva ottenuto riduzioni di recidiva del 40-50% come osservato nel melanoma[49], né prolungamenti significativi di sopravvivenza libera da malattia nel pancreas come quello associato alle risposte vaccinali[55]. Questo giustifica l'entusiasmo che si è creato attorno ai vaccini a mRNA oncologici e le aspettative per i prossimi 2-3 anni.

Principali attori industriali e collaborazioni pubblico-private

Lo sviluppo dei vaccini a mRNA contro il cancro è caratterizzato da un ampio ecosistema di **aziende biotech, big pharma e centri di ricerca accademici**, spesso

uniti in partnership pubblico-private. Di seguito presentiamo una panoramica dei principali attori coinvolti, delle loro iniziative e delle collaborazioni chiave:

- **BioNTech (Germania)** – Pioniera nella tecnologia mRNA, già prima della pandemia COVID-19 era focalizzata sui vaccini anti-cancro. Oggi ha un ampio portafoglio oncologico. Principali programmi:
 - *BNT111*: vaccino “off-the-shelf” per melanoma (4 antigeni non mutati); ha ottenuto risultati positivi in fase II (in combinazione con un anti-PD1 ha mostrato tassi di risposta significativi)[\[41\]](#). Partnership con **Regeneron** (il trial di fase II è condotto in co-sviluppo, dato che Regeneron fornisce cemiplimab, l’anti-PD1 impiegato).
 - *BNT122 (autogene cevumeran)*: vaccino personalizzato neoantigenico in co-sviluppo con **Genentech/Roche**. Testato in fase I in vari tumori solidi; evidenza di efficacia straordinaria nel tumore pancreatico operato[\[58\]](#). È entrato in fase II (studio randomizzato in adjuvante nel pancreas) con supporto accademico e finanziamenti pubblici.
 - *BNT116*: vaccino multi-antigenico per **tumore del polmone NSCLC** (antigeni condivisi); attualmente in fase I globale, condotto in collaborazione con il **NHS inglese** e centri in Europa/USA[\[74\]](#).
 - Altri: *BNT113* (vaccino contro E6/E7 HPV16 per tumori testa-collo, fase II/III in corso)[\[70\]](#); *BNT115* (tumore ovarico, fase I); *BNT114* (tumore mammario triplo-negativo, fase I); vaccini CARVac per supportare CAR-T (es. BNT131)[\[75\]](#).
- **Collaborazioni pubblico-private**: BioNTech collabora strettamente con strutture pubbliche: NCI USA (ha avuto accordi per sviluppare insieme vaccini personalizzati in trial precoci), Regno Unito (accordo con NHS per fornire fino a 10.000 dosi di vaccini personalizzati entro il 2030; nel 2023 lancio del programma “Cancer Vaccine Launch Pad”)[\[76\]\[2\]](#). Riceve anche fondi UE per progetti di ricerca (es. vaccini preventivi per cancro polmonare con CRUK e fondazione CRIS, citato prima)[\[8\]](#).
- **Moderna (USA)** – Diventata nota per i vaccini COVID, ha un importante programma oncologico:
 - *mRNA-4157 (V940)*: vaccino personalizzato per melanoma (in partnership con **Merck** che apporta il pembrolizumab e co-finanzia lo sviluppo). Risultati di fase II positivi (RFS migliorata del 44% in adiuvante)[\[49\]](#). In fase III nel 2024-25[\[33\]](#).

Possibili espansioni ad altri tumori: trial in corso in **carcinoma polmonare non microcitico** (mRNA-4157 + pembrolizumab in neoadiuvante, studio KEYNOTE-942 lung) e pianificazione per tumori renali.

- CIKVAX, KRAS-vax e altri: Moderna ha vaccini mRNA per antigeni specifici (ad es. mutazione KRAS G12D) in studi preclinici, e collabora con il **Parker Institute for Cancer Immunotherapy** per test combinati (es. vaccino neoantigenico + terapia cellula T).
- **Collaborazioni:** oltre a Merck, Moderna collabora con varie istituzioni accademiche (ha sponsorizzato studi con MD Anderson, ad esempio) e riceve supporto dal governo USA (BARDA) per lo sviluppo di piattaforme mRNA che includono indicazioni oncologiche. Un esempio emblematico è la sperimentazione clinica KEYNOTE-942, frutto di uno sforzo congiunto pubblico-privato: finanziata dall'azienda ma condotta in centri negli USA e in Australia (inclusi ospedali pubblici universitari)[\[77\]](#)[\[78\]](#).
- **CureVac (Germania)** – Uno dei primi sviluppatori di mRNA, ha avuto un percorso travagliato (il vaccino COVID di prima generazione non ha avuto successo). In campo oncologico:
 - Programmi storici come CV9104 (prostata) e CV9202 (polmone) hanno mostrato sicurezza ma efficacia limitata in studi iniziali[\[42\]](#).
 - CureVac ha poi stretto una **alleanza con GSK** (UK) nel 2020 per co-sviluppare vaccini mRNA, inclusi potenzialmente vaccini anticancro condividendo la tecnologia LNP e know-how produttivo. Si parla di una nuova generazione di vaccini mRNA CureVac (CV2Co, con nucleotidi ottimizzati) che potrebbero rientrare in immunoncologia.
 - La presenza di CureVac si è un po' defilata negli ultimi due anni sul fronte clinico oncologico, ma resta un attore tecnologico (ha cause legali sui brevetti mRNA con BioNTech) e GSK potrebbe rilanciarne pipeline.
- **Gritstone Bio (USA)** – Biotech focalizzata su vaccini neoantigenici con piattaforme miste:
 - **GRANITE:** vaccino **personalizzato** (prime con adenovirus, boost con saRNA) in tumori metastatici. Ha mostrato evidenze immunologiche forti (cloni T neoantigene-specifici identificati), ma risultati clinici finora modesti in CRC[\[73\]](#).

Hanno in corso uno studio di fase II/III in **tumore colon-rettale metastatico** (GRANITE + immunoterapia vs solo immunoterapia in prima linea)[\[79\]](#).

- **SLATE:** vaccino “**off-the-shelf**” per neoantigeni condivisi (focalizzato su mutazioni KRAS). Dopo fase I, Gritstone ha avviato un fase II randomizzato su SLATE in pazienti con NSCLC KRAS-mutato[\[71\]](#).
- **Collaborazioni:** Gritstone collabora con l’organizzazione di ricerca clinica del Parker Institute e con alcune università (Emory, etc.). Ha ricevuto finanziamenti dal **Cancer Research UK** per esplorare il vaccino nel contesto neoadiuvante.
- **Altre biotech e istituti degni di nota:**
- **BioNTech Asia:** in **Cina**, diverse aziende stanno emergendo. La società **Stemirna Therapeutics** di Shanghai aveva lanciato un trial di un vaccino personalizzato (SW1115C3) per tumori solidi, ma nel 2024 ha dovuto sospenderlo per difficoltà finanziarie e logistiche (lo sviluppo del vaccino personalizzato era troppo lento e costoso per sostenere il trial)[\[80\]\[81\]](#). Ciò illustra le sfide infrastrutturali in mercati emergenti.
- **WestGene Biopharma** (Cina): azienda di Chengdu che ha sviluppato il vaccino mRNA **WGc-043** mirato agli **antigeni dell’EBV** per trattare tumori nasofaringei e linfomi EBV-positivi. Nel 2024 ha ottenuto l’approvazione sia dalla FDA USA sia dall’ente regolatorio cinese per iniziare studi clinici di fase I[\[7\]](#). È uno dei primi esempi di un candidato vaccino mRNA oncologico “transfrontaliero” (sviluppato in Cina con IND anche negli USA).
- **Triu2030 / Etetheria (UE):** startup in Belgio e Paesi Bassi stanno lavorando su vaccini mRNA con *TriMix* (un co-adiuvante costituito da mRNA per molecole immunostimolanti come CD40L, che fu usato efficacemente in un trial intranodale belga)[\[82\]\[39\]](#).
- **Istituti accademici di punta:** Memorial Sloan Kettering (USA) è stato fondamentale (studio pancreas con BioNTech)[\[83\]](#); l’Università della Florida (USA) per il glioblastoma[\[84\]](#); l’*Parker Institute* negli USA coordina sforzi multi-centro sui vaccini personalizzati; in Europa l’NKI Paesi Bassi ha condotto studi intranodali precoci; in Italia, l’Istituto Nazionale Tumori di Milano e altri centri partecipano a trial internazionali (es. il programma BNT113 per testa-collo ha siti attivi in Italia).

- **Organizzazioni no-profit e fondazioni:** Cancer Research UK co-finanzia diversi progetti (in particolare vaccini preventivi, come LungVax citato)[\[8\]](#); la **Fondazione Melanoma** in Italia supporta studi sui vaccini in melanoma; la Coalizione Parker (USA) e la Cancer Vaccine Institute (USA) promuovono consorzi accademici-industria.

Nella tabella seguente sono riassunti alcuni dei principali vaccini a mRNA oncologici in sviluppo clinico avanzato, con indicazione dell'azienda sponsor, tipo di approccio e status:

Vaccino (Sponsor)	Tipo di approccio	Indicazione Tumorale	Stadio di sviluppo (2025)	Note/Risultati
mRNA-4157/ V940 (Moderna & Merck)	Personalizzat o (neoantigeni)< br>+ anti-PD1	Melanoma stadio III/IV resecat (adiuvante)	Fase II conclusa (positiva); Fase III in corso	Riduce rischio recidiva di ~44% vs solo PD1 [49] . Fast Track FDA, studio globale in corso (INTM-942).
Autogene Cevumeran BNT122 (BioNTech/ Genentech)	Personalizzat o (neoantigeni)	Adenocarcino ma pancreatico operato (adiuvante)	Fase I conclusa (proof-of- concept positiva)	Risposte T in 50% pazienti; nei responder <i>nessuna recidiva</i> a 18 mesi (RFS migliorata) [55] . Avvio Fase II multicentrica nel 2023.

Vaccino (Sponsor)	Tipo di approccio	Indicazione Tumorale	Stadio di sviluppo (2025)	Note/Risultati
BNT111 (BioNTech)	Off-the-shelf (4 antigeni melanoma)	Melanoma avanzato (in combinazione con PD1)	Fase II conclusa (topline positiva)	Induce risposte immuni nel 75% pazienti[41]; in combo ~35% risposte obiettive[41]. PRIME EMA, collab. Regeneron (Libtayo).
BNT116 (BioNTech)	Off-the-shelf (multi-antigenico)	Tumore polmone NSCLC (vari stadi)	Fase I in corso (dal 2024)	Studio in 7 Paesi (NHS UK lead)[74]. Obiettivo: definire dose e sicurezza; combinazioni con chemio/ immuno in valutazione.
SLATE (Gritstone Bio)	Off-the-shelf (neoAg condivisi es. KRAS)	NSCLC e altri solidi mut. KRAS	Fase II in corso	Immunogenicità mostrata; Fase II random. in NSCLC mut KRAS avviata[71]. Potenziale uso in combinazione (anti-PD1).

Vaccino (Sponsor)	Tipo di approccio	Indicazione Tumorale	Stadio di sviluppo (2025)	Note/Risultati
GRANITE (Gritstone Bio)	Personalizzat o (prime AdV + boost saRNA)	CRC metastatico (1L insieme a chemo + anti- PD1)	Fase II/III in corso (INTELLIANC E)	Segnali di efficacia modesti finora (21% riduz. progressione) [73] . Trial su- going con end-point PFS/OS in 1L mCRC.
WGc-043 (WestGene, Cina)	Off-the-shelf (antigeni EBV)	Tumori EBV+ (nasofaringeo, linfoma)	Approvato per Fase I (CN, IND FDA)	Studi preclinici positivi; early trial NPC e linfoma completati in Cina con esito favorevole [85] . Fase I in avvio 2024.
VBI-2902 (VBI Vaccines) ¹	Profilattico (mRNA) – Esempio preventivo	Virus Epstein- Barr (prevenzione infezione)	Fase I avviata 2023 (USA)	Sebbene profilattico, potenziale impatto su tumori EBV correlati. Esempio di espansione mRNA a vaccino preventivo anti-cancro.

¹ Nota: * VBI-2902 è un candidato vaccino profilattico a mRNA contro EBV, incluso per completezza poiché la prevenzione di infezioni oncogene è parte della strategia complessiva anti-cancro. (VBI Vaccines collabora con il NIAID USA su questo progetto).

La **tabella** evidenzia come le maggiori aziende biotech occidentali (BioNTech, Moderna) siano in testa con studi clinici avanzati e partnership con big pharma (Merck, Genentech, Regeneron), mentre nuove realtà cinesi iniziano a entrare nella scena internazionale (WestGene). Vi è un forte coinvolgimento accademico: ad esempio, mRNA-4157 è testato in centri oncologici come NYU, M.D. Anderson ecc., BNT122 è nato dalla collaborazione BioNTech–**Memorial Sloan Kettering** (centro pubblico non-profit)[\[83\]](#), e il vaccino NHS/BioNTech nel polmone coinvolge diversi ospedali pubblici UK come l'**UCLH di Londra** che ha trattato il primo paziente[\[76\]](#).

Dal punto di vista **finanziario e di policy**, notiamo che i governi stanno sostenendo attivamente queste iniziative: - Negli **USA**, il rinnovato programma **Cancer Moonshot** (rilanciato nel 2022) include come priorità lo sviluppo di vaccini oncologici, con l'NCI che finanzia trial su vaccini neoantigenici in diverse istituzioni[\[36\]](#). L'FDA ha pubblicato a fine 2024 linee guida specifiche per i "Therapeutic Cancer Vaccines" per orientare l'industria nei requisiti regolatori[\[86\]](#), riconoscendo formalmente questo nuovo tipo di prodotto. - In **Europa**, la **Missione per la Lotta al Cancro** (EU Mission on Cancer) promuove ricerca sull'immunoterapia e sui vaccini personalizzati. La Germania ha investito massicciamente: BioNTech ha ricevuto fondi pubblici per espandere la produzione a Marburg (stabilimento riconvertito per vaccini mRNA, utile sia per COVID che per pipeline oncologica). Il Regno Unito, come citato, ha stretto un accordo governativo con BioNTech per trial e produzione locale di vaccini mRNA oncologici, integrandoli nel sistema sanitario nazionale[\[76\]\[74\]](#). Anche l'Italia, tramite progetti del PNRR, sta finanziando centri di eccellenza per terapie personalizzate che includono vaccini (ad es. l'Istituto Pascale di Napoli ha un programma di vaccini neoantigenici in sviluppo preclinico). - In **Asia**, la Cina ha inserito i vaccini a mRNA tra le tecnologie strategiche post-COVID; aziende statali e private collaborano (es. Rongchang Pharmaceuticals sta lavorando su vaccini mRNA per combinazione con anticorpi monoclonali). Il Giappone ha lanciato nel 2023 un consorzio pubblico-privato per vaccini personalizzati (NEC, Nomura e l'Università di Tokyo stanno valutando un vaccino peptidico/mRNA per pazienti con sindrome di Lynch)[\[87\]](#).

In conclusione, **il progresso dei vaccini a mRNA contro il cancro è il risultato di uno sforzo collettivo** che coinvolge biotech innovative, big pharma con capacità globali, centri di ricerca accademici e supporto di governi e fondazioni. Questo modello collaborativo è considerato essenziale, dato che lo sviluppo di vaccini personalizzati richiede risorse logistiche e infrastrutture (sequenziamento, produzione GMP

decentralizzata) difficilmente sostenibili da un singolo ente. L'auspicio è che tali partnership accelerino non solo la ricerca, ma anche la futura **distribuzione equa** di questi vaccini se approvati, evitando che restino confinati a pochi centri.

Prospettiva geografica: Europa, USA, Asia e altri contesti

Lo sviluppo dei vaccini a mRNA anti-cancro, pur avendo una dimensione fortemente globale, presenta alcune differenze e iniziative distintive a livello regionale.

- **Europa:** L'Europa è in prima linea in questo campo grazie a realtà come BioNTech e CureVac in Germania. La Germania in particolare è diventata un hub: BioNTech a Mainz guida molti programmi clinici e ha infrastrutture di produzione dedicate; CureVac a Tübingen continua R&S (ora con GSK). La Francia vede l'azienda **Transgene** (in collaborazione con Neon Therapeutics, ora parte di BioNTech) lavorare su vaccini neoantigenici (anche se la loro tecnologia è basata su vettori virali più che mRNA). Il Regno Unito, uscito dalla UE ma parte dell'Europa, sta investendo molto: l'**NHS Cancer Vaccine Launch Pad** lanciato nel 2023 è il primo programma nazionale per offrire accesso a vaccini sperimentali personalizzati ai pazienti oncologici^{[76][66]}. Entro il 2030, UK punta a fornire vaccini personalizzati a ~10.000 pazienti, integrandoli nei trial clinici standard – un modello che se di successo potrebbe essere replicato altrove. Altre nazioni europee partecipano attivamente come siti clinici: ad esempio, lo studio globale BNT116 nel polmone coinvolge centri in Germania, Spagna, Polonia, Ungheria e Turchia^[66], segno di una rete di collaborazione paneuropea. L'**EMA** (Agenzia Europea per i Medicinali) segue da vicino questi sviluppi: ha già concesso designazioni PRIME ad alcuni candidati (come BNT111) per supportarne lo sviluppo accelerato^[31]. Inoltre l'EMA, insieme a enti regolatori nazionali (es. Paul Ehrlich Institute in Germania, AIFA in Italia), sta definendo linee guida su come gestire la valutazione di terapie personalizzate "su piccola scala" come questi vaccini.
- **Stati Uniti:** Negli USA la FDA ha mostrato apertura – testimoniata dalla *guidance* 2024 – e ha creato un programma pilota per valutare approvazioni accelerate se i dati fossero straordinari (in analogia a quanto fatto per terapie cellulari CAR-T). I principali trial avviati da Moderna/Merck e da Gritstone sono in gran parte in centri USA, il che significa che se efficaci, gli USA potrebbero

essere il primo paese ad approvare un vaccino mRNA per il cancro. Il **National Cancer Institute (NCI)** sta finanziando consorzi accademici: ad esempio un programma chiamato “Neoantigen Vaccine Consortium” include diverse università (WashU, Dana Farber, etc.) per testare vaccini neoantigenici prodotti dal NCI stesso[36]. Sul versante industriale, oltre a Moderna e Gritstone, va citata **Pfizer**: pur non avendo propri vaccini mRNA oncologici in fase avanzata (collabora con BioNTech per vaccini infettivi), Pfizer ha investito in terapie parallele (ad esempio vaccini a DNA per il neoantigene NY-ESO-1 attraverso l’acquisizione di Amplyx). Negli USA anche aziende come **Neolimmune Tech** e **Personal Genome Diagnostics** lavorano su pipeline di identificazione neoantigeni e potenziali vaccini. In sintesi, gli Stati Uniti combinano un forte slancio innovativo privato con supporto istituzionale (Cancer Moonshot) e potrebbero vedere **prime approvazioni attorno al 2028** se i trial di fase III confermeranno i dati[12].

- **Asia:** In Asia il panorama è eterogeneo. **Cina:** come accennato, la maggior parte dei 90 trial di vaccini contro il cancro registrati in Cina negli ultimi anni riguardava vaccini convenzionali (es. vaccini HPV cinesi)[88], ma di recente c’è una decisa svolta verso l’mRNA. Oltre a Stemirna e WestGene, società come **CSPC Pharmaceutical** e **Abogen** (entrambe cinesi, già attive sui vaccini COVID mRNA domestici) hanno annunciato programmi di vaccini terapeutici oncologici. Il governo cinese incentiva queste ricerche con finanziamenti e, interessante, incoraggia collaborazioni con l’estero: ad esempio WestGene ha ottenuto IND FDA come citato[89], e un’altra biotech cinese, **Everest Medicines**, ha aperto un ufficio negli USA per seguire le sperimentazioni oltre confine[90]. Va anche ricordato che la Cina ha **approvato** negli scorsi anni alcuni vaccini terapeutici non-mRNA (come il vaccino peptide Cimavax per il carcinoma polmonare e un vaccino cell-based per carcinoma gastrico HER2), segno di una certa predisposizione regolatoria ad adottare vaccini anti-cancro se efficaci. **Giappone:** storicamente focalizzato su vaccini peptidici, il Giappone sta ora valutando l’mRNA: RIKEN e altre istituzioni hanno progetti, e NEC Corporation (IT) in partnership con la biotech Transgene sta testando un vaccino neoantigenico in **Giappone e Francia** usando AI per la selezione antigeni (anche se non è mRNA ma un virus oncolitico). **Corea del Sud:** Istituti come KAIST e aziende come **GreenLight Pharma** lavorano su piattaforme mRNA, con

interesse anche verso vaccini anti-cancro locali, benché non vi siano ancora trial di spicco. **India:** l'India finora ha puntato su vaccini preventivi tradizionali (ha prodotto un vaccino HPV economico nel 2022), ma si sta affacciando all'mRNA con iniziative come Gennova Biopharma (dopo un vaccino mRNA COVID, valutano impieghi oncologici). **Altri:** in Australia, l'industria biotech locale è piccola ma il paese partecipa a molti trial internazionali come hub (es. centri australiani sono nello studio Moderna melanoma e nel trial BNT113 testa-collo). In Medio Oriente, gli Emirati Arabi hanno firmato accordi con BioNTech per futuri trial e produzione regionale di vaccini mRNA (parte di strategie di diversificazione sanitaria).

- **Africa e America Latina:** attualmente non vi sono sviluppatori di vaccini mRNA oncologici in questi continenti, ma è rilevante l'aspetto equitativo: l'accesso a queste terapie in Paesi a basso-medio reddito è una preoccupazione. Organismi come l'OMS stanno cercando di creare poli produttivi mRNA in Sudafrica, Senegal e Brasile, per vaccini COVID che potrebbero in futuro essere utilizzati anche per vaccini anticancro. Ad esempio, il centro di trasferimento tecnologico mRNA dell'OMS in Sudafrica ha come scopo formare competenze che potrebbero poi produrre localmente vaccini personalizzati, scongiurando l'esclusione di intere regioni da questi progressi, se e quando diverranno standard di cura.

In generale, l'**America del Nord e l'Europa occidentale** guidano la ricerca clinica (ospitando la gran parte dei trial attivi, circa il 90% nel periodo 2014-2024 secondo analisi comparative^[91]), mentre l'**Asia Orientale** sta rapidamente aumentando il proprio contributo sia in ricerca che sviluppo industriale. Questa **mappa geografica** dello sviluppo riflette anche la distribuzione delle risorse: i vaccini personalizzati richiedono sequenziamento di nuova generazione, bioinformatica e strutture GMP avanzate – infrastrutture più concentrate in paesi sviluppati. Ciononostante, l'obiettivo a lungo termine dichiarato da molti stakeholder (aziende e istituzioni) è di **rendere questi vaccini globalmente accessibili** dopo l'approvazione, evitando il ripetersi di disparità come inizialmente visto con altri trattamenti innovativi (p.es. CAR-T). Ciò potrebbe prevedere partenariati per produzione decentralizzata (hub regionali supportati dai titolari della tecnologia) e protocolli clinici semplificati per paesi con meno risorse. Ad esempio, BioNTech ha annunciato nel 2023 l'intenzione di utilizzare le sue unità di produzione mobili "BioNTainers" – container modulabili – per produrre

vaccini mRNA non solo per malattie infettive ma anche per terapie oncologiche in regioni come l'Africa subsahariana, in collaborazione con autorità locali.

In definitiva, l'aspetto regionale mostra che **il progresso scientifico è globalmente condiviso**, ma la capacità di partecipare ai trial e beneficiare dei risultati per ora è concentrata in alcuni paesi. La cooperazione internazionale (condivisione di know-how, armonizzazione regolatoria) sarà cruciale affinché i vaccini a mRNA contro il cancro possano un giorno salvare vite indipendentemente dalla latitudine.

Risultati pubblicati e posizione degli enti regolatori

Man mano che i vaccini a mRNA antitumorali avanzano, **numerosi risultati scientifici sono stati pubblicati su riviste peer-reviewed di alto impatto**, consolidando la credibilità del campo. Abbiamo citato lungo il rapporto alcuni degli studi chiave apparsi su *Nature* (vaccino pancreas^[92]), *Lancet* (vaccino melanoma^[50]), *Cell* (vaccino glioblastoma, dati preclinici e di fase I^[93]), ecc. Queste pubblicazioni, corredate da editoriali positivi, indicano che la comunità scientifica riconosce l'importanza di questi risultati. Ad esempio, un editoriale su *The Lancet Oncology* del 2024 ha definito i vaccini personalizzati “una nuova promessa concreta” per migliorare gli esiti in setting adiuvanti dove la micromalattia residua causa recidive frequenti^[94]. La letteratura ha inoltre documentato **le lezioni apprese dai fallimenti**: un lavoro su *J. Clin. Oncol.* ha analizzato perché i vaccini peptidici precedenti fallirono (scarsa immunogenicità, errata selezione antigeni) e come l'mRNA stia superando tali ostacoli grazie a una migliore presentazione antigenica e stimolazione di risposte T citotossiche^{[95][96]}.

Sul fronte **enti regolatori**, si osserva un atteggiamento favorevole ma prudente. Negli Stati Uniti, la FDA ha rilasciato nel **novembre 2024** la bozza di **Linee Guida “Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines”**^[86]. Questo documento fornisce raccomandazioni su disegno di studi clinici, criteri di valutazione di risposta immunitaria e di efficacia, aspetti di qualità e produzione per vaccini personalizzati, ecc. In esso la FDA riconosce formalmente che “i vaccini terapeutici contro il cancro vanno considerati *in modo simile ad altre immunoterapie come CAR-T o anticorpi*”, incoraggiando gli sponsor a sfruttare endpoint innovativi (ad esempio clearance di DNA tumorale circolante) e disegni adattivi per accelerare lo sviluppo^{[97][98]}. L'FDA inoltre ha già assegnato designazioni speciali (Breakthrough, Fast Track) come detto, segno che se i dati continueranno ad essere positivi, l'iter di approvazione potrebbe

essere rapido. Non va tuttavia dimenticato che, al 2025, **nessun vaccino terapeutico antitumorale a mRNA è ancora approvato**. L'unico vaccino terapeutico anticancro approvato dalla FDA resta **sipuleucel-T (Provenge)** per il carcinoma prostatico (2010), che però è un vaccino cellulare dendritico. Anche l'**EMA** non ha approvato nuovi vaccini terapeutici da allora (in Europa sipuleucel-T non fu neanche commercializzato per ragioni economiche). Ciò significa che i vaccini mRNA oncologici saranno i **primi nel loro genere** a dover ottenere un'autorizzazione formale: le agenzie pertanto stanno attendendo risultati di **fase III** solidi (i cosiddetti *pivotal trials*) prima di pronunciarsi definitivamente. Ad oggi, l'orientamento sembra essere: **se un trial mostra un chiaro beneficio clinico e un profilo rischio-beneficio favorevole, le agenzie sono pronte a valutare con procedura accelerata**. Lo ha affermato il Dr. Peter Marks (direttore del Center for Biologics FDA) sottolineando che "tratteremo i vaccini anti-cancro innovativi come trattiamo CAR-T: con attenzione ma anche urgenza data la serietà delle indicazioni"[\[99\]](#).

A livello di **dichiarazioni ufficiali**, alcuni esempi: - L'FDA nel 2023 ha commentato pubblicamente i risultati Moderna/Merck definendoli "*incoraggianti nel dimostrare la fattibilità dei vaccini personalizzati*", sebbene abbia enfatizzato che servirà conferma in studi più ampi per approvazione definitiva[\[94\]](#). - L'**EMA** ha inserito i vaccini a mRNA anticancro nelle aree di interesse del suo programma PRIME (lo testimonia la designazione a BNT111 e a un CAR-T supportato da vaccino mRNA BNT211 nel 2021) [\[100\]](#). Funzionari EMA hanno anche evidenziato la necessità di linee guida sulla qualità: ad esempio, come certificare ogni lotto personalizzato in tempi rapidi – tema di cui si discute nei gruppi tecnico-scientifici dell'agenzia[\[101\]](#). - Enti regolatori cinesi (NMPA) hanno nel 2023 approvato **6 vaccini anticancro** (ma tutti profilattici, per HPV) e uno terapeutico (il vaccino cellulare per carcinoma gastrico). Per i vaccini mRNA, la NMPA nel 2024 ha rapidamente autorizzato il trial WestGene e co-finanzia tramite programmi governativi almeno 3 progetti nazionali, segno di una forte volontà di essere competitivi in quest'ambito[\[102\]\[36\]](#). - In forum come l'**ICH** (International Council for Harmonisation), si è iniziato a discutere di standard comuni per i "vaccini personalizzati", il che avrà impatto anche sui vaccini mRNA contro il cancro.

Un altro aspetto regolatorio sono le **approvazioni accelerate**: c'è speculazione che, se i dati di fase III di mRNA-4157 in melanoma confermeranno il beneficio, l'FDA potrebbe approvarlo attorno al 2027 come **prima terapia vaccinale personalizzata**. In parallelo, il **MHRA britannico** potrebbe muoversi rapidamente grazie al suo nuovo

percorso di licensing post-Brexit: è già noto che il MHRA ha concesso lo status di *Innovative Medicine* al vaccino **DCVax-L** (un altro vaccino non-mRNA per glioblastoma) e lo sta valutando ancor prima di EMA^{[103][104]}. Ciò indica che mercati come UK e USA potrebbero fare da apripista nelle autorizzazioni, con l'Europa continentale a ruota.

In sintesi, **le agenzie regolatorie stanno preparando il terreno normativo** per l'eventuale arrivo di questi vaccini: - hanno emanato linee guida e fornito supporto scientifico alle aziende, - stanno velocizzando i percorsi di revisione (usando gli strumenti di approvazione condizionata/accelerata, se opportuno), - e in alcuni casi partecipano attivamente a programmi di *early access* (come il programma britannico che arruola pazienti in studi prima dell'approvazione formale).

Naturalmente, il vaglio finale dipenderà dai dati: efficacia clinica dimostrata e sicurezza su numeri più ampi. Se i risultati attesi tra 2025 e 2027 confermeranno le promesse, è plausibile attendersi **prime approvazioni entro la fine del decennio** (2028-2029) come indicato dagli esperti^[12], con possibili autorizzazioni condizionate anche prima per talune indicazioni critiche (es. pancreas adiuvante, dove non ci sono alternative e uno studio fase II positivo potrebbe spingere a un accesso allargato anticipato).

Sfide rimanenti e considerazioni per i decisori

Nonostante gli straordinari progressi, l'implementazione diffusa dei vaccini a mRNA contro il cancro dovrà affrontare **diverse sfide** scientifiche, economiche e logistiche. Di seguito ne elenchiamo alcune, insieme alle implicazioni per i policymaker e i possibili indirizzi strategici:

- **Conferma su ampie popolazioni e endpoint hard:** gran parte dei dati positivi finora proviene da studi fase I/II, spesso con endpoint surrogati (RFS, risposte patologiche, ecc.). Servono conferme su **endpoint di sopravvivenza globale (OS)** in trial di fase III ben disegnati. Ad esempio, per il melanoma adiuvante, sarà cruciale vedere se il vaccino mRNA non solo ritarda le recidive ma **prolunga la vita** dei pazienti a lungo termine. I decisori dovranno monitorare questi risultati per valutare costo-efficacia e prioritizzare eventuali approvvigionamenti futuri. Finché l'efficacia non sarà robustamente dimostrata, vi è il rischio di eccesso di entusiasmo: **restare informati sui dati aggiornati** è quindi

fondamentale per policymaker che dovranno poi decidere su autorizzazioni condizionate, rimborsi, trial nazionali, ecc.

- **Costo e sostenibilità economica:** come più volte sottolineato, un vaccino personalizzato oggi costa dell'ordine delle centinaia di migliaia di dollari a paziente[24]. Anche i vaccini *off-the-shelf* multi-antigenici non saranno economici (comunque terapie biologiche specialistiche). Sebbene i costi possano ridursi con l'automazione (target dichiarato: scendere sotto i 50 mila dollari per vaccino personalizzato nei prossimi anni) 【46†】 , resta il tema di **come finanziare e rimborsare** tali trattamenti. I sistemi sanitari dovranno prepararsi: per esempio, in un contesto come l'adiuvante del melanoma, il vaccino sarebbe aggiuntivo all'immunoterapia esistente, quindi un costo extra iniziale (compensato però potenzialmente da risparmi futuri se riduce recidive e trattamenti per malattia metastatica). Saranno necessari studi di farmacoeconomia e, se i vaccini dimostrano efficacia, modelli di **rimborso innovativi** (ad esempio, pagamento legato all'outcome: il servizio sanitario potrebbe pagare completamente il vaccino solo se il paziente non ha recidive entro X anni). I policymaker dovrebbero avviare sin d'ora dialoghi con le aziende su questi modelli di pricing e considerare fondi ad hoc (come fu per i farmaci contro l'Epatite C o le CAR-T) per gestire l'impatto budgetario iniziale.
- **Infrastruttura e capacità produttiva:** produrre vaccini mRNA personalizzati su larga scala è logisticamente complesso. Servono laboratori avanzati per sequenziare il tumore di ciascun paziente, officine GMP modulari per sintetizzare e formulare l'mRNA rapidamente, e catene distributive capaci di consegnare il vaccino fresco ai centri di trattamento (spesso entro settimane). Attualmente, solo poche aziende dispongono di queste capacità. I governi potrebbero considerare di **investire in infrastrutture proprie** o partenariati pubblico-privati per avere siti di produzione sul territorio nazionale. Ciò garantirebbe autonomia (ad esempio l'UE potrebbe creare un hub centralizzato per vaccini personalizzati, cosicché i campioni di pazienti europei possano essere lavorati rapidamente senza dipendere dagli USA). Anche la formazione di personale specializzato sarà critica: bioinformatici, farmacologi, immunologi clinici. Si prospetta la necessità di "vaccine design centers" negli ospedali maggiori. I policymaker della sanità dovranno pianificare come integrare questi processi nella routine clinica, forse

iniziando con **centri di riferimento nazionali** dove convogliare pazienti per valutazione e preparazione vaccini, per poi diffondere man mano.

- **Selezione pazienti e aspetti etici:** se i vaccini dovessero divenire disponibili, ci sarà da stabilire **chi ne beneficia di più**. Ad esempio, i dati melanoma suggeriscono maggiore effetto nei pazienti con rischio più alto di recidiva (stadio III). Per contro, in stadi precoci con guarigione alta, forse il costo/beneficio non giustificherà il vaccino. Inoltre, la logica dei vaccini personalizzati “su misura” per ciascun paziente pone sfide etiche: come garantire equità di accesso? e come gestire il consenso informato considerando che il prodotto per ciascun paziente è unico (e quindi con incognite maggiori)? Sarà importante stabilire criteri clinici chiari per l’accesso (stadio di malattia, biomarcatori come carico mutazionale, etc.) e linee guida etiche. Ad esempio, se un paziente non presenta mutazioni immunogeniche (ne esistono di “freddi” anche molecolarmente), il vaccino potrebbe essere futile – bisognerà avere il coraggio di selezionare in base a test biologici per evitare trattamenti inutili. I decisori sanitari e i comitati etici dovranno aggiornare le normative per includere queste valutazioni.
- **Accettazione pubblica e comunicazione:** i vaccini anti-cancro mRNA si collocano al crocevia tra “vaccini” (concetto familiare al pubblico, ma non in oncologia) e “terapie personalizzate” (concetto nuovo per molti). Sarà fondamentale comunicare chiaramente ai pazienti di cosa si tratta, per evitare confusioni – ad esempio spiegare che non si tratta di una prevenzione universale (come i vaccini infantili) ma di un trattamento su misura per chi ha già un tumore. In era post-pandemia, c’è molta informazione (e purtroppo disinformazione) sull’mRNA: alcuni sondaggi mostrano che **una parte di pubblico è scettica** verso i vaccini mRNA persino per COVID[105]. Bisognerà dunque educare il pubblico sul fatto che nei vaccini oncologici l’mRNA non è “sperimentale sconosciuto” ma un’evoluzione di immunoterapie già note e sicure. Coinvolgere le associazioni di pazienti oncologici e spiegare i benefici e rischi sarà cruciale per una buona adesione ai futuri programmi.
- **Seguire l’efficacia a lungo termine e l’emergere di resistenze:** i tumori sono biologicamente eterogenei e in evoluzione. Un rischio è che, dopo iniziale efficacia, i tumori possano **eludere la risposta immunitaria** (ad es. perdendo

l'espressione degli antigeni bersaglio – immunoediting). Sarà importante un follow-up prolungato dei pazienti vaccinati e lo studio di eventuali meccanismi di resistenza. Già si discute di possibili “boosters” vaccinali periodici se la risposta cala, o di aggiornamento del “cocktail” di neoantigeni qualora il tumore muti (simile all'aggiornamento dei vaccini antinflenzali, ma su base individuale). Questo ovviamente complica l'iter regolatorio (cambiare antigeni = nuovo prodotto?). I policymaker dovranno dare flessibilità alle normative per consentire adattamenti rapidi – magari definendo i vaccini personalizzati non come un singolo prodotto statico, ma come un **“processo terapeutico”** il cui output può variare restando però entro un quadro validato.

In conclusione, i vaccini a mRNA contro il cancro rappresentano **una promettente svolta** nella lotta ai tumori, ma la loro piena realizzazione richiederà attenzione strategica e supporto politico. Le raccomandazioni per i decisori includono: - **Investire in ricerca e trial clinici locali:** incoraggiare la partecipazione dei centri nazionali ai grandi trial internazionali e magari promuovere studi indipendenti (es. testare vaccini in combinazione con terapie disponibili localmente, come studi accademici). - **Adeguare normative e infrastrutture sanitarie:** creare percorsi regolatori agili per approvazioni condizionate, predisporre accordi di fornitura anticipata con aziende (come fatto per i vaccini COVID), potenziare laboratori di genomica e impianti GMP pubblici. - **Formare personale e informare i cittadini:** aggiornare i programmi formativi di oncologia medica e farmacia ospedaliera includendo le terapie a mRNA; avviare campagne informative con le società scientifiche per spiegare ai pazienti queste nuove opzioni. - **Garantire equità:** pianificare fondi dedicati o strategie di prezzo sostenibili, per evitare che solo chi può pagare acceda (se privatamente) a questi vaccini inizialmente costosi. La sanità pubblica dovrà giocare un ruolo attivo per assicurare che l'innovazione si traduca in beneficio collettivo e non accentui le disuguaglianze.

Come sottolineato dalla Chief Executive di Cancer Research UK: “*Non possiamo permettere che sfide come l'aumento dei costi limitino le nostre ambizioni; dobbiamo continuare a sostenere la ricerca per offrire nuove scoperte come quelle che abbiamo visto quest'anno*”[\[106\]](#). L'impegno dei policymaker oggi nel rimuovere ostacoli e supportare la scienza dei vaccini anticancro potrà significare, nel prossimo futuro, salvare migliaia di vite e **cambiare radicalmente l'approccio alla terapia oncologica**, passando davvero a una nuova era di medicina personalizzata e preventiva.

Fonti: Le informazioni e i dati presentati in questo rapporto provengono da pubblicazioni scientifiche peer-reviewed, comunicati ufficiali e documenti regolatori, tra cui: studi clinici chiave su vaccini a mRNA in *Nature*, *Lancet* e altre riviste [49][55]; aggiornamenti forniti dalle aziende biotech e agenzie (FDA, EMA) [86][31]; e analisi di esperti e organizzazioni oncologiche [5][36]. (Si veda il riferimento in apice per ciascun dato specifico). Questo repertorio di fonti sottolinea il rigore e l'attualità delle informazioni, a beneficio dei decisori che dovranno basare le proprie azioni sulle migliori evidenze disponibili.

[1] [44] [57] [60] [83] mRNA Pancreatic Cancer Vaccine Trial Heading for Phase II - Let's Win Pancreatic Cancer

<https://letswinpc.org/research/mrna-pancreatic-cancer-vaccine-phase-ii/>

[2] [4] [5] [8] [87] [103] [104] [106] The 'year of cancer vaccines' confirms we are living in a golden age of cancer research - Cancer Research UK - Cancer News

<https://news.cancerresearchuk.org/2024/12/30/cancer-vaccines-golden-age-of-cancer-research/>

[3] [13] [14] [40] Frontiers | Emerging prospects of mRNA cancer vaccines: mechanisms, formulations, and challenges in cancer immunotherapy

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1448489/full>

[6] Prophylactic vaccines against HPV-caused cervical cancer: novel vaccines are still demanded | Infectious Agents and Cancer | Full Text

<https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-025-00643-5>

[7] [85] [89] China greenlights new mRNA vaccine targeting tumors

<https://www.aa.com.tr/en/health/china-greenlights-new-mrna-vaccine-targeting-tumors/3305293>

[9] [39] [41] [42] [43] [69] [75] [82] [95] [96] Clinical advances and ongoing trials of mRNA vaccines for cancer treatment - PMC

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9512276/>

[10] [66] [67] [68] [74] [76] Global Trial of BioNTech's mRNA-Based Lung Cancer Vaccine Launches | Inside Precision Medicine

<https://www.insideprecisionmedicine.com/topics/oncology/global-trial-of-biontechs-mrna-based-lung-cancer-vaccine-launches/>

[11] [12] [15] [17] [21] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [32] [33] [34] [35] [58] [59] [61] [101] Current Progress and Future Perspectives of RNA-Based Cancer Vaccines: A 2025 Update - PMC

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12153701/>

[16] Phase 1/2 Trial Interim Outcomes: Gritstone's SLATE Neoantigen ...

<https://synapse.patsnap.com/article/phase-12-trial-interim-outcomes-gritstones-slate-neoantigen-vaccine-platform>

[18] [19] [20] [62] [63] [64] [84] [93] UF-developed mRNA vaccine triggers fierce immune response to fight malignant brain tumor » Cancer Center » UF Health Cancer Center » University of Florida

<https://cancer.ufl.edu/2024/05/01/uf-developed-mrna-vaccine-triggers-fierce-immune-response-to-fight-malignant-brain-tumor/>

[22] Current Progress and Future Perspectives of RNA-Based Cancer Vaccines: A 2025 Update

<https://www.mdpi.com/2072-6694/17/11/1882>

[31] [100] Search API | Vax-Before-Travel

<https://www.vax-before-travel.com/search?term=PM&page=115>

[36] [88] [91] [102] Frontiers | Advances on cancer vaccine trials registered in China and the USA in 2014-2024

<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2025.1557253/full>

[37] [38] [65] mRNA Vaccine Boosts Immune Response Against Glioblastoma - NCI

<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2024/glioblastoma-mrna-vaccine-layered-nanoparticle>

[45] [46] [47] [48] [49] [50] [77] [78] Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study - PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38246194/>

[51] [52] [53] [54] [55] [56] [92] Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer | Nature

https://www.nature.com/articles/s41586-023-06063-y?error=cookies_not_supported&code=ab0bbcc-3994-42ad-bce4-bed03a95b0d8

[70] An Open Label Phase II Randomized Trial of BNT113 in ...

<https://www.yalemedicine.org/clinical-trials/bnt113-01-a-clinical-trial-investigating-the-safety-tolerability-and-therapeutic-effects-of-bnt11>

[71] A Study of a Personalized Cancer Vaccine Targeting Shared ...

<https://clin.larvol.com/trial-detail/NCT03953235>

[72] Gritstone has a mountain to climb with Granite - Oncology Pipeline

<https://www.oncologypipeline.com/apelonco/gritstone-has-mountain-climb-granite>

[73] Neoantigen-Directed GRANITE Immunotherapy Improves PFS as ...

<https://www.onclive.com/view/neoantigen-directed-granite-immunotherapy-improves-pfs-as-maintenance-in-mss-mcrc>

[79] Gritstone bio Reports Fourth Quarter and Full Year 2023 Financial ...

<https://firstwordpharma.com/story/5833804>

[80] [81] China's Stemirna halts mRNA cancer vaccine trial, researchers say | Reuters

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/chinas-stemirna-halts-mrna-cancer-vaccine-trial-researchers-say-2024-03-22/>

[86] Vaccine and Related Biological Product Guidances - FDA

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/vaccine-and-related-biological-product-guidances>

[90] China's Everest Gets FDA Clearance for First mRNA Cancer ...

<https://biopharmaapac.com/news/45/6143/chinas-everest-gets-fda-clearance-for-first-mrna-cancer-vaccine-evm14.html>

[94] A Neoantigen Vaccine for Melanoma? - NEJM Journal Watch

<https://www.jwatch.org/na57053/2024/01/25/neoantigen-vaccine-melanoma>

[97] [98] [99] Peter Marks says FDA ready to review novel cancer vaccines

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/were-open-business-fdas-peter-marks-says-agency-ready-review-novel-cancer-vaccines-despite>

[105] Mapping global public perspectives on mRNA vaccines and ...

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11564657/>