

**Doc. XXVII n. 18**  
**PROPOSTA DI PIANO NAZIONALE**  
**DI RIPRESA E RESILIENZA**

**XII COMMISSIONE AFFARI SOCIALI**

**MEMORIA ALNYLAM**

*Illustre Presidente, Gentili Onorevoli Deputati,*

vorrei innanzitutto ringraziarvi per averci concesso la possibilità di partecipare all'audizione nell'ambito della discussione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, un'occasione importante ed unica per il nostro Paese.

Nello specifico, vorremmo dare il nostro contributo per lo sviluppo della Missione n. 6 Salute e fornire ulteriori spunti di riflessione per un miglior utilizzo dei fondi europei dedicati alla componente Innovazione, ricerca e digitalizzazione dell'assistenza sanitaria.

Innanzitutto vorrei fare un piccola premessa sull'azienda che rappresento. **Alnylam** è un'azienda biotecnologica di origine americana fondata nel 2002 e dal 2017 attiva in Italia. Solamente nel 2018 – **dopo 16 anni di ricerca** – Alnylam ha commercializzato il primo farmaco a livello mondiale approvato negli Stati Uniti ed in Europa e dal 2020 commercializzato anche in Italia per la cura di una malattia rara.

Il tema della **malattie rare** impatta fortemente sulla vita di circa 2 milioni di malati rari in Italia, circa 6 milioni se si tiene conto delle loro famiglie, e su tutti gli operatori impegnati a vario titolo nel trovare nuove opportunità terapeutiche sempre più innovative.

Alnylam è impegnata nella traslazione di un meccanismo di silenziamento genico – chiamato interferenza dell'RNA (RNAi) - in **una nuova classe di farmaci innovativi** per pazienti con opzioni terapeutiche limitate o inadeguate, e che si ritiene abbiano il potenziale di poter cambiare la vita delle persone affette da malattie rare. Questo meccanismo è stato riconosciuto col **premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina del 2006**, ha richiesto quindi ulteriori anni di ricerca preclinica e clinica per poterlo fattivamente trasformare in terapie per i pazienti. Alnylam ha quindi investito in modo significativo nella ricerca per tradurre in realtà il potenziale innovativo offerto dalle terapie RNAi al fine di trattare malattie rare come l'amiloidosi da transtiretina e la porfiria epatica acuta.



## COME FUNZIONA LA TECNOLOGIA RNAi

L'RNAi (interferenza dell'RNA) è un processo cellulare naturale di silenziamento genico che rappresenta oggi una delle frontiere più promettenti e in rapido progresso nella biologia e nello sviluppo di farmaci.

Le terapie RNAi sono una nuova classe di medicinali che sfrutta il processo biologico naturale dell'RNAi. Le piccole molecole di RNA (siRNA) interferenti, che mediano l'RNAi e fanno parte della piattaforma terapeutica dell'RNAi di Alnylam, funzionano "a monte" dei farmaci odierni, silenziando l'RNA messaggero (mRNA), il precursore genetico, che codifica per le proteine coinvolte nella patogenesi, bloccandone la sintesi. Questo è un approccio rivoluzionario con il potenziale di trasformare la cura dei pazienti con malattie genetiche e di altro tipo.

Crediamo che il nostro impegno abbia il potenziale di migliorare la vita dei pazienti che nel mondo stanno aspettando nuove opzioni terapeutiche. Abbiamo una ampia pipeline di farmaci in fase di sviluppo basati su tecnologia RNA Interference e dedicati a malattie con un elevato bisogno terapeutico non soddisfatto, che rientrano in 4 Aree Terapeutiche Strategiche (STARs): farmaci genetici, malattie cardiometaboliche, malattie epatiche infettive e malattie del sistema nervoso centrale (SNC) e malattie oculari.

**In Italia, Alnylam sta conducendo** nell'ambito di alcune malattie rare diversi **studi clinici e un programma di uso compassionevole**, coinvolgendo circa 20 centri universitari ed ospedalieri. Prima della commercializzazione del primo prodotto, Alnylam ha sviluppato un progetto con alcune regioni italiane chiamato **"innovazione inclusiva"**. Coscienti che nuove terapie per le malattie rare determinano nuovi processi diagnostici all'interno degli ospedali, Alnylam sta scoprendo che il **farmaco orfano può essere portatore di efficientamento** del percorso diagnostico **a favore del SSN** e conseguentemente può generare una riduzione dei **costi che il paziente con malattia rara deve affrontare** per ricevere una diagnosi.

**Alnylam ritiene** quindi che i farmaci orfani innovativi rappresentino un banco di prova per il SSN e possano contribuire alla sua evoluzione. Come nel caso di Alnylam, lo studio di meccanismi d'azione innovativi - oggi per malattie rare - possono un domani essere applicati ad altre malattie più diffuse. Non è un caso infatti, che il primo vaccino anti Covid-19 prodotto da un grande colosso farmaceutico, utilizzi proprio il meccanismo del RNA.

Risulta quindi evidente che il **più grande incentivo alla ricerca** in questi ambiti sia il **riconoscimento del valore del farmaco orfano** accompagnato a **tempi di accesso ragionevolmente brevi**. Questi due aspetti consentono di gratificare chi veramente riesce a produrre tangibili risultati con la ricerca.

## CONTESTO

Gli investimenti in cui si concretizzano le due componenti della missione Salute sono distribuiti su 4 progetti per un ammontare complessivo di risorse pari a **18,01 miliardi di euro** a cui si aggiungono risorse REACTEU per **1,71 miliardi, per complessivi 19,72 miliardi**.

Nella missione Salute, si punta a rafforzare il settore della ricerca scientifica e a **sostenere la sfida dell'innovazione**, attraverso l'ammmodernamento tecnologico ed il potenziamento dei processi di digitalizzazione e di innovazione tecnologica. La missione si concretizza in due componenti per quanto riguarda gli interventi, tra questi la componente M6C2 denominata **Innovazione, ricerca e digitalizzazione dell'assistenza sanitaria**. Lo stanziamento totale di questo cluster è pari a **10,51 miliardi**



a cui si aggiungono 1,31 miliardi di REACT-EU. Dall'analisi del PNRR si evince che l'intervento si propone di **sviluppare un ecosistema per l'innovazione nell'Area "Salute"** con la finalità di generare con continuità **nuove occasioni di innovazione**, sviluppo e occupazione qualificata, anche attraverso partenariati pubblico-privati, mediante la collaborazione virtuosa tra SSN, Università, Incubatori d'impresa, Centri di ricerca, Grandi Imprese, PMI ed altri soggetti del mondo produttivo, finalizzata al consolidamento della catena dell'innovazione a cui agganciare lo sviluppo competitivo dell'Ecosistema Salute e del SSN.

## PROPOSTE

Apprezziamo lo sforzo fatto per destinare maggiori risorse alla Sanità rispetto alla prima versione del PNRR. In vista del confronto parlamentare che vedrà l'Aula votare la risoluzione sul PNRR, vorremmo presentare alla suddetta Commissione competente per materia, alcune proposte concrete nell'ambito dell'innovazione, ricerca e sviluppo.

### **Incentivare l'innovazione farmaceutica nell'ambito delle malattie rare, attraverso l'abrogazione del payback per i farmaci orfani innovativi**

I farmaci orfani innovativi sono quei farmaci orfani che ricevono, oltre alla designazione di orfano rilasciata da EMA, anche il requisito di innovatività dall'AIFA - che valuta attraverso appositi parametri quali il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili nel contesto italiano e la robustezza delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta di innovatività - concedendo così l'accesso al fondo dedicato "Fondo Farmaci Innovativi oncologici e non oncologici".

Il payback identifica la particolare procedura per effetto della quale le aziende del comparto farmaceutico sono chiamate a ripianare l'eccedenza della spesa farmaceutica, nel caso in cui venga superato il tetto stabilito per legge.

Sarebbe opportuno risolvere l'attuale incongruenza normativa in tema di payback per i farmaci orfani innovativi, generata dalla Legge 30-12-2018 n. 145 – Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021.2019. In particolare, il comma 584 prevede che un farmaco orfano a cui viene attribuito il requisito dell'innovatività terapeutica ai sensi della Determina AIFA n. 1535/2017 che definisce i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi - e che accede quindi al Fondo Farmaci Innovativi oncologici e non oncologici - partecipi al ripiano del payback per lo sfondamento di tale Fondo in proporzione alla rispettiva quota di mercato.

Un farmaco orfano che invece non riceve il requisito di innovatività, e che accede quindi al "Fondo farmaceutica per gli acquisti diretti", è esente dal ripiano del payback per lo sfondamento di tale tetto di spesa, così come previsto dal legislatore a tutela di quei farmaci che l'industria farmaceutica, in condizioni normali di mercato, è poco interessata a produrre e a commercializzare essendo destinati solamente a un ristretto numero di pazienti con patologie rare e ultrarare.

Tale disposizione di fatto **penalizza l'elemento di innovatività** definito quale valore terapeutico aggiunto rispetto alle altre terapie disponibili nel trattamento di una patologia grave.

Chiediamo quindi che venga ristabilita equità tra farmaci orfani con e senza il requisito di innovatività, concedendo quindi l'esenzione del payback anche agli orfani innovativi, per tutelare l'elemento di



innovatività definito quale valore terapeutico aggiunto rispetto alle altre terapie disponibili nel trattamento di una malattia rara.

### **Incrementare la capienza del Fondo Farmaci Innovativi oncologici e non oncologici**

La Legge 11 dicembre 2016, n.232 (Legge di Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017) con l'art.1, commi 402, 403 e 404, ha istituito il Fondo relativo ai rimborsi alle Regioni per l'acquisto dei farmaci innovativi con una dotazione di 500 milioni di euro annui per l'acquisto dei medicinali innovativi non oncologici, e 500 milioni di euro annui per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi.

Secondo l'ultimo Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale Gennaio-Settembre 2020 di AIFA, per medicinali inseriti nel fondo per i **medicinali innovativi non oncologici**, la spesa Gennaio-Settembre 2020 al netto dei Pay Back è pari a **228,3 milioni** di Euro. Per medicinali inseriti nel fondo per i **medicinali innovativi oncologici**, la spesa Gennaio-Settembre 2020 al netto dei Payback è pari a **613,1 milioni** di Euro.

Il Monitoraggio AIFA sembrerebbe evidenziare attualmente un avanzo dal Fondo innovativi non oncologici. Molte iniziative emendative di natura parlamentare presentate nel corso della legislatura, chiedevano di unificare i due Fondi - innovativi oncologici e innovativi non oncologici - ma a nostro avviso sarebbe un errore. Rimane infatti l'esigenza di mantenere separati i due Fondi, così come prevede la legislazione vigente, per non rischiare che i farmaci innovativi oncologici (oggi più numerosi), possano cannibalizzare la disponibilità del Fondo, non permettendo di fatto ai pazienti non oncologici, tra questi i malati rari, di accedere alle cure innovative e ad altri farmaci innovativi di entrare nel mercato italiano. Nei prossimi anni infatti (2021-2023) saranno prossimi all'ingresso nel mercato numerosi farmaci innovativi (anche terapie geniche) curativi di patologie importanti neuromuscolari, neurovegetative (anche pediatriche), betatalassemia, etc, alle quali deve essere garantita una copertura finanziaria alla pari di quella che si vuole garantire per le patologie oncologiche.

Secondo il Rapporto Orizzonte Farmaci 2021 di AIFA, nel corso del 2020 sono stati autorizzati a livello europeo 72 nuovi medicinali, di cui **20 medicinali orfani** per il trattamento di patologie rare. Tra i medicinali orfani che hanno ricevuto il parere positivo dell'EMA, **3 sono medicinali per terapie avanzate** e, in particolare, si tratta di terapie geniche: Zolgensma per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale, Tecartus per il trattamento del linfoma a cellule mantellari e Libmeldy per il trattamento della leucodistrofia metacromatica).

Sulla base delle richieste di AIC pervenute all'EMA, è atteso nel 2021 un parere per 83 nuovi medicinali: 57 medicinali contenenti nuove sostanze attive, di cui **29 medicinali orfani per il trattamento di patologie rare**. Tra i 29 medicinali orfani attualmente in valutazione, **6 sono per terapie avanzate**: Sitoiganap (ERC-1671), Idecabtagene vicleucel, Lisocabtagene maraleucel, Eladocagene exuparvovec, Elivaldogene autotemcel, Lenadogene nolparvovec, rispettivamente per il trattamento di glioma, mieloma multiplo, linfoma a cellule B, deficit di decarbossilasi degli L aminoacidi aromatici, mutazione genetica ABCD1 e adrenoleucodistrofia cerebrale, perdita della vista.

Come noto, le terapie avanzate sono terapie ad alto costo e secondo la legislazione vigente accedono al Fondo Innovativi. Anche se inizialmente dedicate a piccoli numeri di pazienti affetti da malattie rare, è prevedibile che possano incidere notevolmente su un eventuale sfondamento del tetto del Fondo Innovativi. Per garantire l'innovazione farmaceutica in Italia, ma soprattutto per garantire a tutti i pazienti l'accesso alle terapie più innovative, sarebbe opportuno ampliare la capienza del Fondo Innovativi per l'acquisto dei farmaci innovativi oncologici e non oncologici.