

## MEMORIA

**Audizioni nell'ambito dell'esame del disegno di legge AS 2255 "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani".**

*Illustre Presidente, Gentili Senatori,*

vorrei innanzitutto ringraziarvi per averci concesso la possibilità di partecipare all'audizione nell'ambito del disegno di legge in oggetto, che tratta un tema importante come quello delle malattie rare e farmaci orfani. Un tema che 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.

Apprezziamo nel complesso i contenuti del disegno di legge. Il nostro auspicio è che si possa arrivare presto all'approvazione con un testo che possa recepire anche alcune istanze riportate nella memoria depositata.

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.

**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.

## PROPOSTE

Ad oggi purtroppo, si registrano alcune incongruenze normative che, mi auguro, possano essere affrontate e risolte in sede di dibattito parlamentare.

### **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".

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. 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 - 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.

La disposizione della Legge 145, di fatto **penalizza l'elemento di innovatività** definito quale valore terapeutico aggiunto rispetto alle altre terapie disponibili nel trattamento di una patologia grave.

La recentissima modifica normativa introdotta dalla Camera dei Deputati nel corso della conversione in legge del DL Sostegni bis istituisce, a decorrere dal 1 gennaio 2022, nello stato di previsione del MEF, **un unico Fondo del valore di 1.000 milioni** di euro destinato al concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei farmaci innovativi, **superando quindi la distinzione fra farmaci innovativi e farmaci innovativi oncologici**. Secondo i dati attuali di AIFA sulla spesa farmaceutica, gran parte delle risorse verranno cannibalizzate dai farmaci innovativi oncologici e, verosimilmente, contribuiranno in maniera decisiva ad un probabile sfondamento di tale tetto di spesa.

Alla luce di questa recente modifica normativa, **chiediamo quindi che venga concessa anche per i farmaci orfani innovativi, l'esenzione dal ripiano del payback per lo sfondamento del tetto del Fondo Innovativi**, e che venga ristabilita equità tra farmaci orfani con e senza il requisito di innovatività, per tutelare l'elemento di innovatività definito quale valore terapeutico aggiunto rispetto alle altre terapie disponibili nel trattamento di una malattia rara.