

# Carico assistenziale e impatto economico delle malattie rare sui cittadini in Germania, Francia e Italia

Pedro Andreu, PhD; N John Atay, MBA; Enrico Piccinini, MBA; Giacomo Chiesi, MBA; Gina Cioffi, JD

## Sintesi

Sono stati identificati oltre 7.000 tipi di malattie rare e, secondo uno studio, potrebbero essercene fino a 10.876.<sup>1</sup> Circa l'80% delle malattie rare è di origine genetica e il 70% si manifesta durante l'infanzia. Nel mondo, 400 milioni di persone presentano una malattia rara.<sup>2</sup> Per la maggior parte di queste malattie (fino al 95%) non è disponibile alcun trattamento.

Le malattie rare rappresentano un problema per la società a causa delle difficoltà e dei ritardi nella diagnosi, della mancanza di disponibilità di trattamenti, del rischio di investimento nello sviluppo di terapie e della necessità di condizioni normative e di accesso affidabili.<sup>3</sup> Fino a 36 milioni di persone nell'Unione europea (UE) convivono con una malattia rara; alcune malattie ultra-rare interessano solo un numero esiguo di pazienti, mentre altre malattie rare colpiscono centinaia di migliaia di persone.<sup>4</sup> Il ritardo nella diagnosi spesso complica le opzioni terapeutiche perché le malattie rare, essendo progressive,<sup>3</sup> portano a una perdita di funzionalità. Inoltre, in assenza di un intervento precoce, gli effetti sull'intero organismo possono essere permanenti.

Chiesi Global Rare Diseases, con il supporto di IQVIA, si è posta l'obiettivo di quantificare l'impatto sulla società delle malattie rare tenendo in considerazione le importanti esigenze insoddisfatte dei pazienti, prima negli Stati Uniti e ora in Europa. Questo documento riporta i costi diretti, indiretti e legati alla mortalità per 23 malattie rare in cinque aree terapeutiche in tre Stati membri dell'UE (Germania, Francia e Italia). Abbiamo confrontato questi costi con quelli relativi a malattie ad alta prevalenza come il diabete, le malattie cardiovascolari, l'Alzheimer, l'artrite e alcuni tipi di tumore. Abbiamo inoltre analizzato il carico economico nei casi in cui è disponibile un trattamento e proposto un'analisi di scenario per mostrare quali sarebbero stati i costi in assenza di un trattamento efficace per queste malattie.

Abbiamo riscontrato che i costi indiretti delle 23 malattie rare incluse rappresentavano in media il 29% del costo totale quando era disponibile un trattamento e aumentavano fino a una media del 45% quando non era disponibile. Questi dati indicano che la disponibilità del trattamento crea un valore positivo e alleggerisce la pressione economica sulle famiglie e sui sistemi sanitari.

Presentiamo questi dati con la speranza che gli stakeholder agiscano con urgenza e ottimismo per attuare politiche che favoriscano l'accesso ai farmaci. Auspichiamo inoltre che i risultati del nostro studio possano essere di supporto ai pazienti e ai loro rappresentanti, nonché ai politici e ad altri stakeholder, per comprendere in che misura le malattie rare incidono sulle singole persone, sulla società e sui sistemi sanitari.

Ai pazienti affetti da una malattia rara e alle loro famiglie devono essere forniti piani completi e un sostegno significativo da parte della società. Incoraggiamo ulteriori approfondimenti e ci auguriamo che il prossimo Partenariato europeo sulle malattie rare, finanziato dall'UE e dai suoi Stati membri, si concentri ulteriormente sul forte divario nella ricerca e nei trattamenti e sulla totalità del suo impatto.<sup>5</sup>

## Risultati principali

### *L'impatto economico per le famiglie colpite da una malattia rara è significativo*

Mentre il costo medio per paziente all'anno (PPPY, *per patient per year*) delle malattie ad alta prevalenza utilizzate come riferimento era di 7.000€,<sup>6</sup> per le malattie rare analizzate è stato di 107.000€ PPPY, con un aumento di oltre 15 volte.

Di questi costi PPPY, quelli indiretti per le 23 malattie rare ammontavano in media al 29% del totale quando era disponibile un trattamento, mentre salivano in media al 45% in assenza di trattamenti. È importante sottolineare che la maggior parte di questi costi indiretti (ad es., carico assistenziale per i caregiver, modifiche all'abitazione, costi dei trattamenti secondari, spese di viaggio e alloggio) è sostenuta dalle famiglie.

### *La disponibilità del trattamento crea un valore positivo e allevia la pressione economica sulle famiglie e sui sistemi sanitari valutati*






Per le 23 malattie prese in considerazione, abbiamo indicativamente stimato che, in assenza di opzioni terapeutiche, il costo PPPY complessivo aumenterebbe del 28%. Inoltre, accelerare l'accesso alle terapie per le malattie rare può alleggerire il carico per le famiglie e mitigare gli aumenti incrementali dei costi nel tempo sulla base dei risparmi ottenuti.

## Metodologia e analisi

### *Creazione di un database di aree terapeutiche rappresentative*

Le 23 malattie rare (Figura 1) sono state selezionate da una serie di elenchi e dall'ampia revisione della letteratura condotta per il nostro report del 2021 relativo agli Stati Uniti, *The Burden of Rare Diseases*.<sup>7</sup> Le aree terapeutiche e le malattie sono state selezionate sulla base di una revisione di oltre 500 articoli pubblicati e di elenchi in database di pertinenza, tra cui Orphanet e quelli elaborati dalla National Organization for Rare Disorders, nonché dal Genetic and Rare Diseases Information Centre e da altri enti dei National Institutes of Health statunitensi. La selezione è stata inoltre discussa direttamente con i centri di eccellenza IQVIA, diversi gruppi di sostegno ai pazienti con sede negli Stati Uniti ed esperti di aree terapeutiche di 15 organizzazioni internazionali. Le malattie e le corrispondenti aree terapeutiche sono state selezionate in base a diversi criteri, tra cui il livello di esigenze insoddisfatte, l'importanza per i gruppi di sostegno ai pazienti con sede negli Stati Uniti, l'interesse della comunità scientifica, la prevalenza e il carico di malattia evidente. Nel complesso, le 23 malattie rare selezionate colpiscono circa 227.000 persone in Germania, Francia e Italia.

Figura 1. Riepilogo delle malattie rare selezionate

 Disturbi metabolici	 Disturbi ematologici	 Disturbi immunologici	 Disturbi congeniti	 Disturbi neurologici
<ul style="list-style-type: none"><li>• Malattia di Fabry</li><li>• Malattia di Gaucher di tipo I</li><li>• Mucopolisaccaridiosi (Hunter, Hurler)</li><li>• Deficit di ornitina transcarbamilasi</li><li>• Fenilchetonuria</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia aplastica acquisita</li><li>• Porfiria acuta intermittente</li><li>• Sindrome emolitico-uremica atipica</li><li>• Beta talassemia major</li><li>• Malattia a cellule falciformi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Encefalite autoimmune</li><li>• Immunodeficienza variabile comune</li><li>• Artrite idiopatica giovanile</li><li>• Miastenia grave</li><li>• Pemfigo volgare</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sindrome di Angelman</li><li>• Sindrome di Christianson</li><li>• Delezione 5p</li><li>• Sindrome dell'X fragile</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sclerosi laterale amiotrofica</li><li>• Atassia teleangectasia</li><li>• Distrofia muscolare di Duchenne</li><li>• Malattia di Alzheimer familiare a esordio precoce</li></ul>

## Valutazione dei costi dell'assistenza sanitaria

I costi dell'assistenza (Tabella 1) associati alle 23 malattie rare selezionate sono stati analizzati attraverso ricerche su report di economia sanitaria, report di *Health Technology Assessment* (HTA) e pubblicazioni peer reviewed. Ulteriori approfondimenti sono stati ottenuti tramite interviste con medici, specialisti di malattie rare ed esperti di economia sanitaria.

L'impatto complessivo in termini di costi è stato valutato su tre categorie.

- **Costi diretti**, che comprendono i costi di trattamenti, procedure mediche, degenze ospedaliere, visite mediche e assistenza sanitaria domiciliare, nonché altre spese mediche.
- **Costi indiretti**, tra cui perdita di produttività di pazienti e di caregiver, perdita di lavoro, modifiche all'abitazione, spese di viaggio e alloggio per le visite mediche.
- **Costi legati alla mortalità**, basati sul valore della vita statistica e sulla differenza tra l'aspettativa di vita media e quella delle persone affette da una malattia rara.

Tabella 1. Categorie di costo incluse nell'analisi

	Costi diretti	Costi indiretti	Costi legati alla mortalità
Definizione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tutti i costi diretti relativi all'assistenza medica</li> <li>• Sono spesso a carico dei pazienti e dei payer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tutti i costi indiretti legati a una specifica malattia</li> <li>• Impatto economico derivante principalmente dalle perdite di produttività di pazienti e caregiver</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VSL stimato, corretto per la durata di vita dei pazienti:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5.300.000€ per vita in Germania<sup>8</sup></li> <li>– 4.700.000€ per vita in Francia<sup>8</sup></li> <li>– 3.800.000€ per vita per ridurre il rischio di uno in Italia<sup>8</sup></li> </ul> </li> </ul>
Riepilogo dei costi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmaci su prescrizione</li> <li>• Procedure mediche (ad es. dialisi)</li> <li>• Degenza ospedaliera (in regime di ricovero)</li> <li>• Degenza ospedaliera (in regime ambulatoriale)</li> <li>• Assistenza sanitaria domiciliare</li> <li>• Servizi professionali (ad es. visite infermieristiche)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdita di produttività del paziente</li> <li>• Carico assistenziale per i caregiver</li> <li>• Modifiche all'abitazione</li> <li>• Costo dei trattamenti secondari</li> <li>• Spese di viaggio e di alloggio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somma di tutti i flussi di cassa non generati da un paziente a causa di un decesso precoce rispetto alla media, dovuto a una malattia rara</li> </ul>
Fonti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppi di sostegno ai pazienti</li> <li>• Report di economia sanitaria dell'UE e pubblicazioni peer reviewed</li> <li>• Report di HTA dell'UE</li> <li>• Interviste a esperti (medici, specialisti ed esperti di economia sanitaria)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Report di economia sanitaria dell'UE</li> </ul>

UE, Unione europea; HTA, *health technology assessment* (valutazione delle tecnologie sanitarie); VSL, *value of statistical life* (valore della vita statistica).

mortalità, con circa il 35% della popolazione che presenta un problema di salute di lunga durata.<sup>9</sup> Nel complesso, queste malattie rappresentano il 70-80% dei costi dei sistemi sanitari. Le stime dei costi totali associati a 24 malattie ad alta prevalenza (tra cui diabete, malattie cardiovascolari, Alzheimer, artrite e alcuni tipi di tumore) sono state utilizzate come riferimento per confrontare il carico economico delle malattie rare. I costi variavano da 3.400€ PPPY a 16.720€ PPPY, con una media di 7.000€ PPPY.<sup>6</sup>

## Risultati

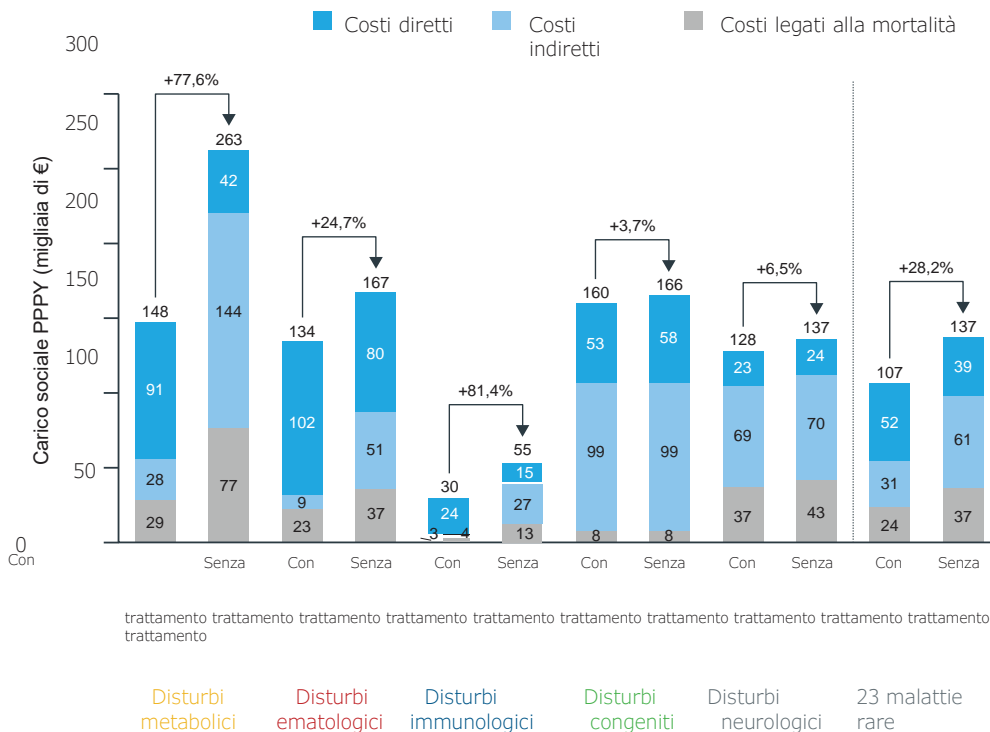
### *Le aree terapeutiche delle malattie rare presentano profili di costo eterogenei*

Diversi fattori hanno influenzato i profili di costo complessivi relativi alle aree terapeutiche scelte (Figura 2). Questi fattori evidenziano le continue sfide che gli sviluppatori di farmaci per le malattie rare, i pazienti e le loro famiglie devono affrontare.

Nelle malattie metaboliche, le terapie enzimatiche sostitutive rallentano e limitano la progressione della malattia, ma un trattamento costante comporta un'elevata percentuale di costi diretti. Per i cinque disturbi ematologici in esame esistono diverse opzioni terapeutiche, il cui onere economico è determinato da trattamenti concomitanti e da alcune terapie mirate (ad es., eculizumab per la sindrome emolitico-uremica atipica). Nei disturbi immunologici, la mancanza di terapie mirate e curative, unita a una bassa qualità di vita, crea elevate esigenze insoddisfatte per i pazienti, nonostante il carico economico relativamente più basso rispetto ad altre aree terapeutiche. Nelle malattie congenite, i pazienti in genere non raggiungono l'autonomia e necessitano di supporto per tutta la vita, il che crea importanti esigenze insoddisfatte per i pazienti e le loro famiglie.

Infine, le opzioni terapeutiche a disposizione dei pazienti con disturbi neurologici, che vanno incontro a una progressiva neurodegenerazione e a una bassa qualità di vita, sono minime.

**Figura 2.** Carico di malattia PPPY (migliaia di €)<sup>a</sup> per alcune malattie rare selezionate con e senza trattamento



<sup>a</sup> Alcuni totali non corrispondono

a causa dell'arrotondamento.

PPPY, per paziente per anno.

### *Analisi di scenario per valutare l'impatto dei costi in assenza di trattamento*

Nella nostra analisi di scenario abbiamo riscontrato che, nella maggior parte dei casi, in assenza di opzioni terapeutiche, i costi complessivi PPPY aumentavano, rispetto a quando il trattamento era disponibile. Facendo una media tra gli scenari positivi e negativi, l'aumento percentuale complessivo dei costi è stato del 28,2% per le 23 patologie in esame (Figura 2). È importante osservare che si tratta probabilmente di una sottostima, perché non considera gli aspetti psicosociali della gestione della malattia, sia per i pazienti che per i caregiver.

Per quanto riguarda le malattie metaboliche, i costi aumentavano del 77,6% in assenza di trattamento, principalmente a causa della riduzione dell'aspettativa di vita in assenza di terapie enzimatiche sostitutive e della potenziale necessità di assistenza 24 ore su 24, 7 giorni su 7, in strutture di salute mentale per i pazienti con fenilchetonuria (Figura 2). I costi delle malattie ematologiche registrano un aumento del 24,7% in assenza di trattamento, perché i pazienti richiederebbero ulteriori cure e perderebbero più lavoro, con una maggiore perdita di produttività (Figura 2).

Per i disturbi immunologici, i costi aumentano dell'81,4% in assenza di trattamento, a causa delle perdite di produttività associate all'elevato carico assistenziale che i pazienti richiederebbero (Figura 2).

Tra le malattie congenite valutate, i costi aumentavano del 3,7% in assenza di trattamento, poiché attualmente non sono disponibili opzioni terapeutiche modificanti la malattia, ma solo trattamenti di base per gestire sintomi come l'epilessia e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (Figura 2). Nelle malattie neurologiche, i costi aumentano del 6,5% in assenza di trattamento, perché i pazienti subirebbero probabilmente un'accelerazione della neurodegenerazione che richiederebbe un maggior numero di visite mediche e ricoveri (Figura 2).

### **Ulteriori prospettive da considerare**

#### *L'importanza di una maggiore centralità del paziente nelle valutazioni di valore*

I pazienti affetti da malattie rare e le loro famiglie sostengono oneri importanti (ad es., perdita di produttività dei pazienti, carico assistenziale per i caregiver, modifiche dell'abitazione, costi dei trattamenti secondari, spese di viaggio e di alloggio). È necessario introdurre una maggiore flessibilità nella valutazione dei farmaci orfani, poiché molte valutazioni nazionali si concentrano sul rapporto costo-efficacia senza considerare adeguatamente la rarità della malattia e la necessità di flessibilità nella produzione di evidenze prima e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio.<sup>10-13</sup>

Sebbene esista già una certa flessibilità, vi è un ampio margine di miglioramento e di allineamento nel modo in cui vengono considerate la valutazione qualitativa e l'incertezza relative ai farmaci orfani. Il coinvolgimento dei pazienti nel processo decisionale, tuttavia, rimane una delle principali esigenze insoddisfatte in tutti i mercati che abbiamo valutato (Tabella 2).<sup>14</sup> Tra gli esempi che si possono seguire o adattare vi sono i meeting PACE (Patient and Clinician Engagement) utilizzati in Scozia<sup>15</sup> o i Summary of Information for Patients utilizzati dal National Institute for Health and Care Excellence del Regno Unito.<sup>16</sup>

Vi è stato anche un crescente sostegno in favore dello sviluppo e dell'implementazione dei cosiddetti quadri di valore, che collegano i benefici al di là dei guadagni in termini di salute tradizionalmente misurati nelle procedure di HTA (come gli anni di vita corretti per la qualità, o QALY).<sup>11-13</sup> L'implementazione di una HTA paneuropea per le malattie orfane entro il 2028 dovrebbe rappresentare un passo nella giusta direzione per standardizzare e uniformare i processi nell'UE.<sup>17</sup> Ci auguriamo che i nostri dati contribuiscano a una tendenza crescente e a un corpus di evidenze che mirano ad ampliare la valutazione di valore dei farmaci orfani per i cittadini e la società, con un coinvolgimento attivo dei pazienti nel processo decisionale.

Tabella 2. Sintesi degli iter dei farmaci orfani in Paesi selezionati<sup>11-14,18-20</sup>

Stato membro dell'UE	Approccio HTA ai farmaci orfani
Germania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regolamentazione speciale per i farmaci orfani nell'ambito della valutazione iniziale dei benefici se i costi sono inferiori a 30 milioni di euro l'anno</li> <li>• I parametri surrogati sono valutati in modo critico e accettati solo in singoli casi</li> <li>• Coinvolgimento dei pazienti: limitato alla presentazione al comitato di valutazione, ma senza diritto di voto</li> </ul>
Francia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il beneficio aggiuntivo è considerato provato se la dimostrazione clinica corrisponde alla metodologia dell'HAS (Comitato HTA). Non vi è alcuna specificità o esenzione in termini di requisiti per i farmaci orfani</li> <li>• Le procedure di accesso anticipato sono disponibili per tutti i farmaci innovativi in situazioni di esigenze insoddisfatte</li> <li>• Le procedure di HTA accelerate sono disponibili solo per i farmaci con un buon rapporto costo-efficacia</li> <li>• Coinvolgimento dei pazienti allo stadio attuale: limitato a un contributo scritto nel dossier HTA</li> </ul>
Italia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessun beneficio aggiuntivo secondo una specifica soglia di costo-efficacia</li> <li>• Il fondo per l'innovazione è disponibile per alcuni farmaci: sono ammissibili i farmaci orfani che rispondono a un certo grado di esigenze insoddisfatte e offrono vantaggi terapeutici</li> <li>• L'impatto sul budget è un aspetto fondamentale. Nessun processo esplicito per l'inserimento di preferenze della società o della sostenibilità dell'innovazione nelle malattie rare</li> <li>• Coinvolgimento dei pazienti allo stadio attuale: limitato/assente</li> </ul>

UE, Unione Europea; HAS, Haute Autorité de Santé; HTA, health technology assessment (valutazione delle tecnologie sanitarie); AIC, autorizzazione all'immissione in commercio.

## Implicazioni e raccomandazioni

L'Obiettivo 3 per lo sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite mira a "garantire una vita sana e promuovere il benessere di tutti a tutte le età". Tuttavia, la mancanza di risorse e finanziamenti nel campo delle malattie rare rende difficile per i pazienti affetti da queste patologie avere lo stesso accesso e le stesse opportunità di vita sana e benessere dei pazienti con malattie ad alta prevalenza.<sup>12</sup> Per affrontare questi problemi, proponiamo quattro raccomandazioni (Figura 3), ciascuna delle quali risponde a una delle implicazioni emerse dal nostro studio.

**IMPLICAZIONE 1:** l'impatto delle 23 malattie rare è notevole e le famiglie colpite da una di queste patologie sostengono un onere iniquo rispetto ai pazienti con una o più malattie ad alta prevalenza. Inoltre, velocizzare l'accesso al trattamento attraverso meccanismi accelerati di determinazione dei prezzi e dei rimborsi ha il potenziale di mitigare gli aumenti incrementali dei costi nel tempo, grazie ai risparmi PPPY che sono in grado di offrire.

**RACCOMANDAZIONE 1:** ribadire l'impegno alla collaborazione e al coordinamento per migliorare la ricerca e l'innovazione,<sup>21</sup> unendo competenze multidisciplinari per sfruttare al massimo i progressi tecnologici, al fine di rendere più disponibili i trattamenti per le persone affette da malattie rare.

**IMPLICAZIONE 2:** l'impatto delle malattie rare è maggiore quando non sono disponibili

trattamenti rispetto a quando lo sono, con un effetto particolare sui costi indiretti e ripercussioni concrete sulla salute personale e finanziaria dei pazienti. Di fatto, i nostri risultati hanno dimostrato che i trattamenti per le malattie rare creano valore per la società e spostano l'onere dai pazienti ai sistemi sanitari, che sono meglio attrezzati per sostenerlo.

**RACCOMANDAZIONE 2:** riaffermare l'importanza fondamentale della voce di pazienti e caregiver, ponendo la loro esperienza relativa a diagnosi, accesso alle cure e assistenza continua al centro del processo decisionale e assicurando che le loro opinioni siano ascoltate e rappresentate in ogni occasione e discussione.

**IMPLICAZIONE 3:** le opportunità di investimento nelle malattie rare sono forti a livello globale, ma l'Europa non è all'avanguardia rispetto a Stati Uniti e Cina.<sup>22</sup>

**RACCOMANDAZIONE 3:** rinnovare i sistemi per diagnosi più precoci ed estese e aumentare gli investimenti per lo sviluppo di farmaci orfani in Europa.

**IMPLICAZIONE 4:** non è possibile effettuare una transizione sostenibile verso l'equità senza aumentare il coinvolgimento dei pazienti e senza partire dal punto di vista dei pazienti.

**RACCOMANDAZIONE 4:** rinquadrare il dibattito sulle malattie rare secondo un'ottica di equità dell'assistenza sanitaria, ponendo i pazienti e i caregiver al centro di tutte le discussioni.

Figura 3. Sintesi delle raccomandazioni



## **Conclusioni: il percorso da seguire**

I progressi tecnologici, come la genomica e i big data, hanno permesso ai ricercatori di comprendere meglio le cause alla base delle malattie rare e questo ha a sua volta portato a un aumento dei finanziamenti per la ricerca e lo sviluppo di trattamenti. In questo contesto, anche la revisione della legislazione farmaceutica europea dovrebbe contribuire a migliorare la competitività e a stimolare l'innovazione continua in Europa, comprese le tecnologie per la diagnosi precoce delle malattie rare.

A livello nazionale, i payer dovrebbero considerare il carico delle malattie rare e adottare modelli di finanziamento più flessibili per consentire un accesso tempestivo alle terapie. Le ricerche future a sostegno dell'equazione di valore dovrebbero includere anche il calcolo dei costi immateriali, come la stigmatizzazione e la depressione.

I dati che abbiamo sviluppato aprono la strada a un modo di pensare alle malattie rare più preciso, che tenga conto degli aspetti positivi e negativi delle malattie rare per la società e di come tradurli nelle politiche e negli impegni sociali futuri. Di fatto, accelerare l'accesso alle terapie per le malattie rare ha la potenzialità di alleggerire il carico per le famiglie e di mitigare gli aumenti incrementali dei costi nel tempo sulla base dei risparmi ottenuti.

Esortiamo tutti gli stakeholder, compresi i payer, i pazienti, l'industria, il mondo accademico, i fornitori di servizi sanitari, i politici e le autorità regolatorie a creare partnership, impegnandosi a trovare soluzioni condivise che migliorino la qualità della vita e gli esiti per tutti i pazienti. Migliorare i finanziamenti, l'accesso e l'innovazione nel campo delle malattie rare non servirà solo a raggiungere gli obiettivi fissati dalle Nazioni Unite, ma contribuirà anche a creare valore positivo e a ridurre i costi economici complessivi delle malattie rare che gravano sulle famiglie e sui sistemi sanitari.

## **Autori e finanziamenti**

Pedro Andreu e N John Atay sono dipendenti di IQVIA che, per questa analisi, ha ricevuto compensi per consulenze dal Gruppo Chiesi. Enrico Piccinini è un dipendente a tempo pieno del Gruppo Chiesi; Gina Cioffi è una dipendente a tempo pieno di Chiesi USA; e Giacomo Chiesi è un amministratore del Gruppo Chiesi.



## Bibliografia

1. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:77–78.
2. Global Genes. Rare disease facts. Consultabile all'indirizzo: <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/> (data di consultazione: 4 ottobre 2023).
3. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M et al. Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health* 2018;21:493–500.
4. European Commission. Rare diseases. Consultabile all'indirizzo: [https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/expert-group-public-health/rare-diseases\\_en#:~:text=There%20are%20more%20than%206000,70%25%20already%20start%20in%20childhood](https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/expert-group-public-health/rare-diseases_en#:~:text=There%20are%20more%20than%206000,70%25%20already%20start%20in%20childhood) (data di consultazione: 4 ottobre 2023).
5. European Commission. Draft proposal for a European Partnership under Horizon Europe: rare diseases. 2022. Consultabile all'indirizzo: [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/system/files/2022-02/ec\\_rtd\\_he-partnerships-rare-diseases.pdf](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/system/files/2022-02/ec_rtd_he-partnerships-rare-diseases.pdf) (data di consultazione: 10 ottobre 2023).
6. Meersens. Chronic diseases, who will pay the bill? Consultabile all'indirizzo: <https://meersens.com/chronic-diseases-who-will-pay-the-bill/?lang=en> (data di consultazione: 9 ottobre 2023).
7. Chiesi Global Rare Diseases. The burden of rare diseases: an economic evaluation. 2022. Consultabile all'indirizzo: [https://chiesirarediseases.com/assets/pdf/chiesiglobalrarediseases.whitepaper-feb.-2022\\_production-proof.pdf](https://chiesirarediseases.com/assets/pdf/chiesiglobalrarediseases.whitepaper-feb.-2022_production-proof.pdf) (data di consultazione: 9 ottobre 2023).
8. Sweis NJ. Revisiting the value of a statistical life: an international approach during COVID-19. 2022;24:259-72.
9. Eurostat. Self-perceived health statistics. 2022. Consultabile all'indirizzo: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Self-perceived\\_health\\_statistics&oldid=509628](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Self-perceived_health_statistics&oldid=509628) (data di consultazione: 9 ottobre 2023).
10. Annemans L, Ayme S, Le Cam Y et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:50.
11. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K et al. A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement systems in 12 Eurasian countries. *Front Public Health* 2019;7:416.
12. Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD. Evaluating and valuing drugs for rare conditions: no easy answers. *Value Health* 2018;21:547-552.
13. Stafinski T, Glennie J, Young A, Menon D. HTA decision-making for drugs for rare diseases: comparison of processes across countries. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:258.
14. Balvanyos J, Nicod E, Hutchings A on behalf of the ORPH-VAL Working Group. ORPH-VAL principles in practice: Comparison of alignment of five European P&R systems. 2019. Consultabile all'indirizzo: <https://www.orph-val.org/> (data di consultazione: 10 ottobre 2023).
15. Nicod E, Whittal A, Drummond M, Facey K. International variations in the appraisal of drugs for rare diseases; what are the main lessons? [abstract] *Value Health* 2019;22 Suppl3:S855.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Summary of Information for Patients. 2021. Consultabile all'indirizzo: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10656/documents/committee-papers-2#:~:text=Why%20should%20I%20use%20a,about%20the%20medicine%20under%20review> (data di consultazione: 10 ottobre 2023).
17. IQVIA. The Future of EU HTA. 2022. Consultabile all'indirizzo: <https://www.iqvia.com/form-pages/general?redirectUrl=%2f-%2fmedia%2fiqvia%2fpdfs%2flibrary%2fwhite-papers%2fthe-future-of-eu-hta.pdf&title=The+future+of+EU+HTA> (data di consultazione: 16 ottobre 2023).
18. Kawalec P, Sagan A, Pilc A. The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:122.
19. Lee D, McCarthy G, Saeed O et al. The challenge for orphan drugs remains: three case studies demonstrating the impact of changes to NICE methods and processes and alternative mechanisms to value orphan products. *Pharmacoecoon Open* 2023;7:175-187.
20. Malinowski KP, Kawalec P, Trabka W et al. Health technology assessment and reimbursement policy for oncology orphan drugs in Central and Eastern Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:277.
21. European Commission, Directorate-General for Research, Innovation. Collaboration – a key to unlock the challenges of rare diseases research: Publications Office of the European Union. 2021.
22. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Factors affecting the location of biopharmaceutical investments and implications for European policy priorities. 2022. Consultabile all'indirizzo: <https://www.efpia.eu/media/676753/cra-efpia-investment-location-final-report.pdf> (data di consultazione: 10 ottobre 2023).