

Il peso delle malattie rare: una valutazione economica

Pedro Andreu, PhD; Jenny Karam, PharmD; Caroline Child, laureata; Giacomo Chiesi, MBA; Gina Cioffi, JD

Comprendere i fattori di costo e l'impatto economico che la mancanza di trattamenti disponibili comporta per le persone che vivono con malattie rare è fondamentale per evidenziare i bisogni insoddisfatti della comunità e come tali bisogni possono essere affrontati. Chiesi Global Rare Diseases, con il supporto di IQVIA, ha deciso di studiare i costi diretti, indiretti e legati alla mortalità per un campione di 24 malattie rare in cinque aree terapeutiche per valutare l'onere dell'assistenza quando il trattamento è disponibile rispetto a quando non esiste alcun trattamento, e a confrontare questi costi con le comuni malattie del mercato di massa. Il rapporto risultante fornisce un punto di riferimento per le disparità di costo e valuta in che modo l'onere delle malattie rare è influenzato dalla disponibilità di cure.

Principali risultati dello studio

Le malattie rare impongono un notevole onere economico che viene ridotto dalla disponibilità di cure.

- Il peso delle malattie rare è circa 10 volte superiore rispetto alle malattie del mercato di massa per paziente all'anno (PPPY) base.
- La mancanza di cure per una malattia rara è associata a un aumento del 21,2% dei costi totali PPPY.
- Il costo per 8,4 milioni di pazienti negli Stati Uniti colpiti da 373 malattie rare considerate in questa analisi è stimato a 2,2 trilioni di dollari all'anno.
- Sulla base di questa stima, la responsabilità sociale per tutte le malattie rare conosciute potrebbe essere dell'ordine di 7,2 trilioni di dollari a 8,6 trilioni di dollari all'anno.

Gli investimenti in strumenti diagnostici, screening neonatale e sviluppo di nuove terapie sono giustificati.

- Gli studi empirici devono prendere in considerazione molti aspetti dei costi sanitari per ottenere un quadro completo dell'onere complessivo di malattie rare.
- L'accesso alle terapie per le persone affette da malattie rare genera un valore significativo per la società.

Panoramica sulle malattie rare

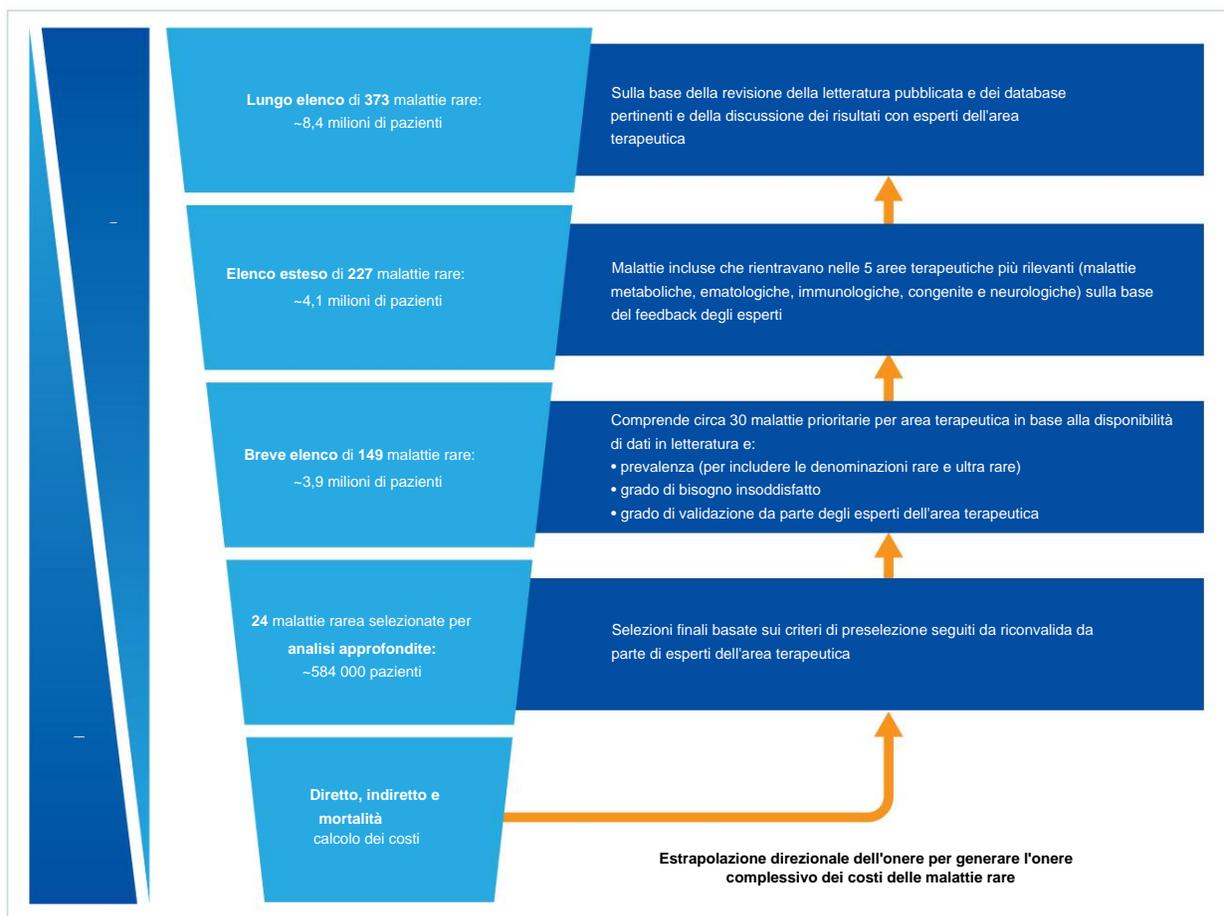
Le malattie rare rappresentano una preoccupazione per la società a causa delle difficoltà e dei ritardi nella diagnosi, della mancanza di disponibilità di cure, della difficoltà nello sviluppo di nuove cure e della necessità di condizioni normative e di accesso favorevoli. Negli Stati Uniti, le malattie rare sono definite come quelle che colpiscono meno di 200.000 persone.¹ Si stima che circa 30 milioni di persone negli Stati Uniti, la metà delle quali bambini, siano affette da più di 7.000 malattie rare.² Ben il 95% delle le malattie rare non hanno trattamenti specifici o opzioni curative. La mancanza di informazioni sulla progressione naturale di queste malattie si traduce in una mancanza di trattamenti efficaci.^{3,4} La scarsità di dati e la complessità della malattia significano che l'intera portata del paziente, della famiglia e del carico sociale delle malattie rare rimarrà probabilmente non documentata.

Costruire un database di aree terapeutiche prioritarie

Abbiamo generato un database di 373 malattie rare che copre circa 8,4 milioni di pazienti negli Stati Uniti per servire come base per questa analisi. Le malattie rare sono state selezionate a seguito di una revisione di oltre 500 articoli ed elenchi pubblicati da fonti tra cui Orphanet, il Centro informazioni sulle malattie genetiche e rare, l'Organizzazione nazionale per le malattie rare (NORD) e il National Institutes of Health. Le selezioni sono state discusse con gli esperti di IQVIA, diversi gruppi di difesa dei pazienti, tra cui la EveryLife Foundation for Rare Diseases e Global Genes, ed esperti dell'area terapeutica di 15 istituzioni internazionali.

Successivamente, abbiamo discusso con medici ed esperti per identificare le aree terapeutiche prioritarie tra le malattie rare. Questo ha focalizzato la nostra ricerca sulle malattie rare metaboliche, neurologiche, congenite, ematologiche e immunologiche comprendendo 227 malattie rare ben documentate. Ulteriori discussioni con i gruppi di difesa dei pazienti e i medici hanno portato alla selezione delle 24 malattie rare più rilevanti nelle aree terapeutiche prioritarie sulla base di diversi criteri, tra cui il grado di necessità insoddisfatta, l'importanza relativa per i gruppi di difesa dei pazienti, l'interesse nella comunità scientifica, la prevalenza, e carico apparente di malattia. Insieme, queste 24 malattie rare colpiscono circa 584.000 persone negli Stati Uniti

Panoramica del processo per determinare il carico di malattie rare



Malattie rare selezionate nelle aree terapeutiche

 Disturbi metabolici	 Ematologico disturbi	 Immunologico disturbi	 Congenito disturbi	 Neurologico disturbi
<ul style="list-style-type: none"> • Malattia di Fabry • Malattia di Gaucher di tipo I • Mucopolisaccaridosi (Cacciatore, lanciatore) • Deficit di ornitina transcarbamilasi • Fenilchetonuria 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplastica acquisita • Porfiria intermittente acuta • Sindrome emolitico-uremica atipica • Beta talassemia major • Anemia falciforme 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalite autoimmune • Variabile comune immunitaria carenza • Artrite idiopatica giovanile • Miastenia grave • Pemfigo volgare 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Angelman • Sindrome di Christianson • Cancellazione 5p • Sindrome dell'X fragile 	<ul style="list-style-type: none"> • Sclerosi laterale amiotrofica • Atassia teleangectasia • Distrofia muscolare di Duchenne • Familiare ad esordio precoce Il morbo di Alzheimer • Atrofia muscolare spinale di tipo I (prossimale)

Valutazione dei costi sanitari

I costi delle cure associati alle 24 malattie rare selezionate sono stati esplorati con dati pubblicati, gruppi di difesa dei pazienti, opinion leader chiave e dati del Bureau of Labor Statistics degli Stati Uniti e Medi-Span Price Rx. L'onere dei costi complessivi è stato valutato in tre categorie:

- Costi diretti che includono il costo delle cure, delle procedure mediche, dei ricoveri, delle visite mediche, della casa assistenza sanitaria e altre spese mediche.
- Costi indiretti tra cui la perdita di produttività del paziente e dell'assistente, la perdita del lavoro, i cambi di casa, i viaggi e l'alloggio modalità per le visite mediche.
- Costi di mortalità basati sul valore della vita statistica (VSL) e sulla differenza tra l'aspettativa di vita media e quella delle persone affette da una malattia rara.

Le stime dell'onere di costo totale associato a 24 malattie croniche del mercato di massa (tra cui diabete, malattie cardiovascolari, morbo di Alzheimer, artrite e mal di schiena, tumori e altre) sono state utilizzate ai fini di confronti di riferimento con l'onere delle malattie rare.5 Dati sui costi diretti e indiretti sono stati ricavati dal rapporto del Milken Institute del 2018 sul costo delle malattie croniche e i costi di mortalità sono stati stimati utilizzando VSL, come per il calcolo dei costi di mortalità per le malattie rare.

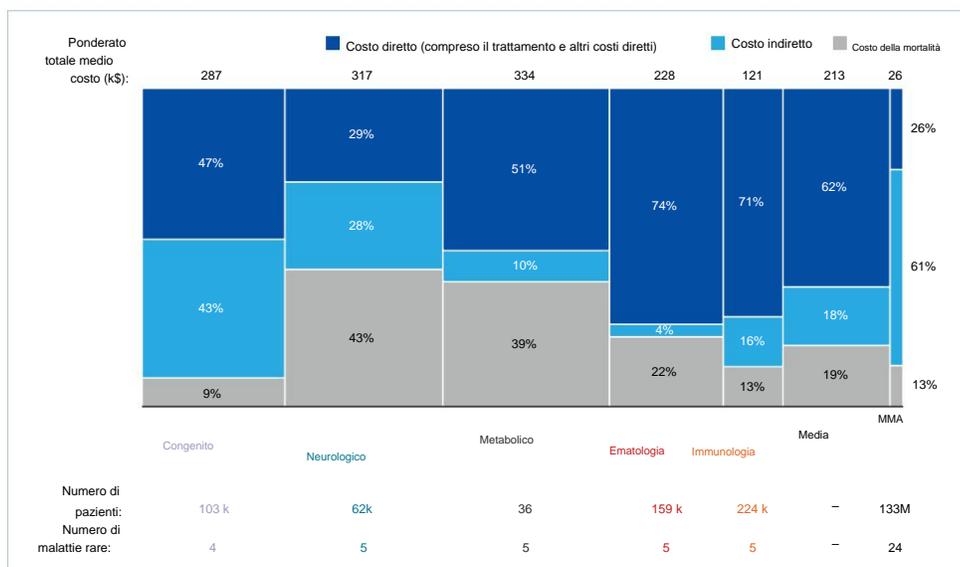
Fonti di costo incluse in questa analisi

Costi diretti	Costi indiretti	La mortalità costa
<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci da prescrizione • Prodotti medici • Ricovero: ospedaliero • Ricovero: ambulatoriale • Assistenza domiciliare • Servizi professionali (ad esempio, visita infermieristica) • Amministrazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo della produttività: paziente e caregiver • Perdita di lavoro • Modifiche alla casa • Costo dei trattamenti secondari • Viaggio e alloggio 	<ul style="list-style-type: none"> • Valore della vita statistica (\$ 130.000 all'anno; \$ 10,3 milioni per una vita media di 79 anni negli Stati Uniti)

Risultati dell'analisi

Questo studio ha rivelato che per 24 malattie rare selezionate per un'analisi approfondita il costo totale per la società è di circa \$ 125 miliardi con un onere economico complessivo PPPY compreso tra \$ 121.000 e \$ 334.000 (costo complessivo medio di \$ 266.000 PPPY), che è circa 10 volte il costo associato alle malattie del mercato di massa (\$ 26.000 PPPY). Nel complesso, l'onere è stato generalmente determinato dai costi diretti e di mortalità. I costi indiretti, sebbene sostanziali, rappresentano la percentuale più piccola dell'onere dei costi per le malattie rare. L'onere complessivo è stato più elevato per i disturbi metabolici (\$ 334.000 PPPY) e neurologici (\$ 317.000 PPPY).

Carico medio delle aree terapeutiche per le malattie rare PPPY in 24 malattie rare



Costi totali medi basati su a media ponderata (per numero di pazienti) delle prime cinque malattie tra malattie neurologiche, metaboliche, ematologiche e immunologiche, delle prime quattro malattie congenite e delle 24 malattie MM di confronto. Le larghezze delle colonne sono ponderate in base al costo medio totale per gruppo.

a Le malattie MM includevano diabete, malattie cardiovascolari, morbo di Alzheimer, artrite e mal di schiena, tumori e altre.

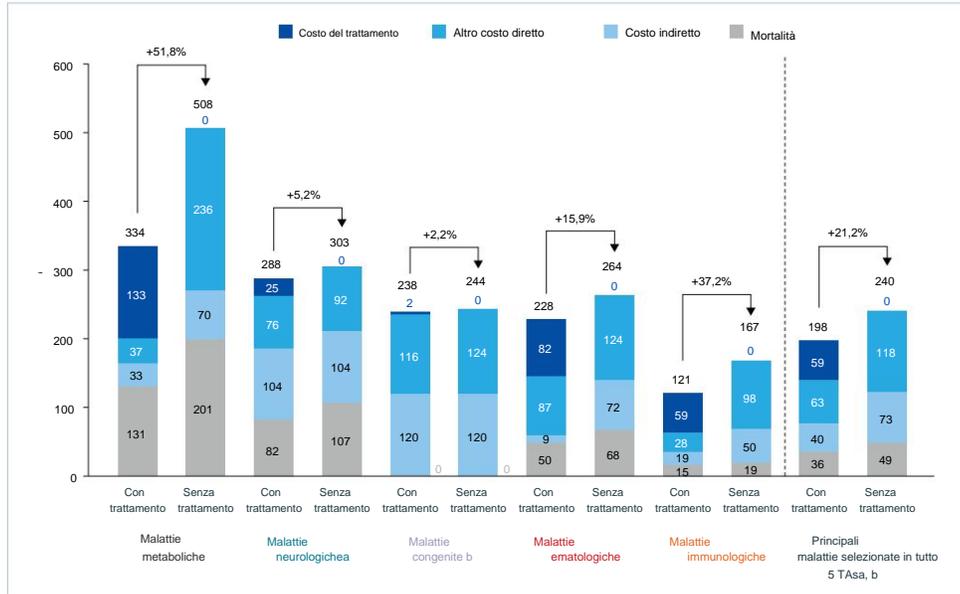
È stata condotta un'analisi di scenario per valutare il costo medio se i trattamenti non fossero disponibili e ha rilevato che la mancanza di trattamento era associata a un aumento del 21,2% dei costi totali PPPY. Gli incrementi percentuali vanno dal 2,2% per le malattie congenite al 51,8% per le malattie metaboliche.

- Costi diretti: \$ 63.000 PPPY con trattamento rispetto a \$ 118.000 PPPY senza trattamento
- Costi indiretti: \$ 40.000 PPPY con trattamento rispetto a \$ 73.000 PPPY senza trattamento
- Costi di mortalità: \$ 36.000 PPPY con trattamento rispetto a \$ 49.000 PPPY senza trattamento

È importante sottolineare che, in tutte le aree terapeutiche valutate, l'accesso al trattamento sposta efficacemente l'onere relativo ai costi indiretti e di mortalità nei costi diretti (trattamento e altri costi diretti). Questi costi hanno maggiori probabilità di essere finanziati da pagatori pubblici e privati.

Il valore del trattamento è ulteriormente dimostrato dalla diminuzione dei costi indiretti PPPY. Quando non erano disponibili trattamenti, l'intervallo per la perdita di produttività era di circa \$ 33.000 a \$ 61.000 per i pazienti e \$ 25.000 a \$ 61.000 per gli operatori sanitari, rispetto a circa \$ 3.000 a \$ 22.000 per i pazienti e \$ 4.000 a \$ 5.000 per gli operatori sanitari quando i trattamenti erano disponibili. Questi risultati evidenziano che fornire l'accesso ai trattamenti per le malattie rare generalmente genera un valore sostanziale per la società perché riduce l'onere economico associato per i pazienti e gli operatori sanitari.

Onere della malattia PPPY nelle malattie rare con e senza trattamento e valutazione del valore



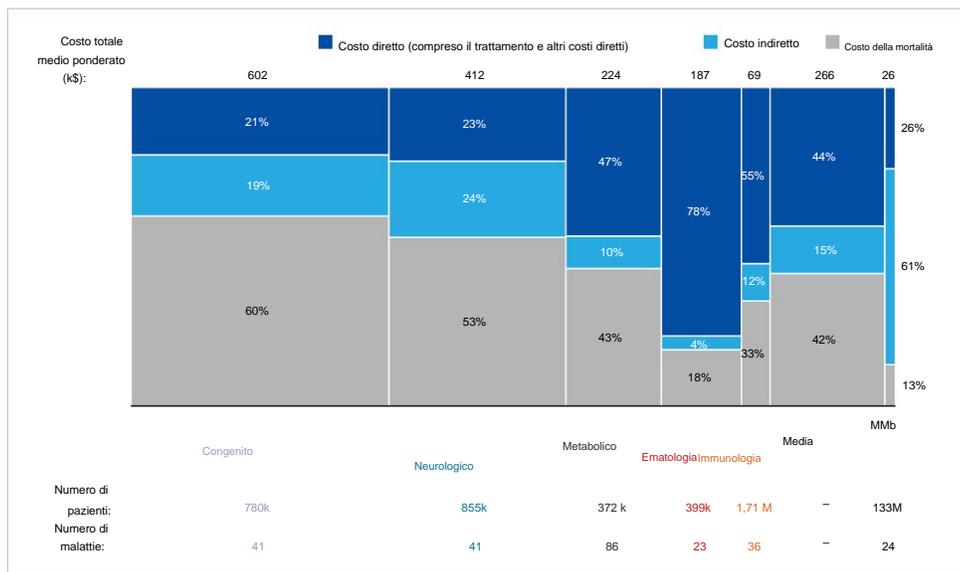
Le barre mostrano l'onere medio PPPY (suddiviso per fattore di costo) associato alle TA e la media delle malattie selezionate nelle TA.

a Esclude l'atrofia muscolare spinale perché era un valore anomalo in questo spazio.

b Dalle principali malattie selezionate nell'AT congenita; Christianson e Deletion 5P sono stati esclusi perché non esiste alcun trattamento per queste malattie; quindi, nessuna differenza nella grandezza del costo.

Quando questi risultati sono stati estrapolati a 227 malattie rare appartenenti alle cinque aree terapeutiche prioritarie, sono stati ottenuti risultati simili. Il costo medio delle malattie rare è stato nuovamente circa 10 volte superiore a quello delle malattie del mercato di massa. Se estrapolato nuovamente al totale di 8,4 milioni di persone negli Stati Uniti colpite dalle 373 malattie rare in questa analisi, il costo complessivo delle malattie rare negli Stati Uniti è stimato a 2,2 trilioni di dollari all'anno rispetto ai 3,4 trilioni di dollari all'anno per 133 milioni di pazienti con malattie del mercato di massa.

Carico medio estrapolato delle aree terapeutiche per malattie rare PPPY in 227 malattie rare



I costi totali medi basati su una media ponderata (per numero di pazienti) dei 227 includevano malattie neurologiche, metaboliche, ematologiche, immunologiche e TA congenite e 24 malattie MM di confronto.

a L'atrofia muscolare spinale è stata esclusa dalla media ponderata della malattia rappresentativa per determinare la % media dei costi diretti e indiretti perché è un valore anomalo, poiché ha un trattamento curativo.

b Le malattie MM includevano diabete, malattie cardiovascolari, morbo di Alzheimer, artrite e mal di schiena, tumori e altre.

Questi risultati complessivi possono rappresentare una sottostima perché i costi sociali (incluso l'impatto sulla qualità della vita correlata alla salute) non facevano parte di questa analisi. Una precedente revisione sistematica della letteratura sulla ricerca qualitativa ha suggerito che la convivenza con una malattia rara è associata a un sostanziale impatto psicologico e sociale. Queste osservazioni evidenziano la necessità di considerare il maggior numero possibile di aspetti dei costi sanitari per ottenere un quadro completo dell'onere complessivo delle malattie rare.

Uno strumento economico per un'ulteriore analisi dell'impatto delle malattie rare

Uno dei principali punti di forza di questo studio è che presenta uno strumento economico per l'analisi dell'impatto positivo dei trattamenti per le malattie rare. Fornisce inoltre scenari in modo che i responsabili politici possano comprendere il vantaggio di investire nell'innovazione e nelle riforme politiche per accelerare la disponibilità e l'accesso alle cure per le malattie rare.

Questi risultati evidenziano la necessità per i responsabili politici di alimentare e sostenere l'innovazione basata sul ritorno economico positivo delle terapie per le malattie rare e giustificare un maggiore investimento governativo nella diagnosi e nello screening neonatale per garantire un più ampio accesso dei pazienti alle terapie. Gli incentivi per lo sviluppo di farmaci, in particolare il ripristino del credito d'imposta sui farmaci orfani al 50% e il mantenimento della sua attuale applicabilità a più indicazioni, incoraggiano gli investimenti e hanno portato a progressi nell'approvazione dei farmaci per le malattie rare.

Questi risultati supportano anche altri rapporti che mostrano il notevole onere economico che le malattie rare rappresentano negli Stati Uniti.^{6,7,8,9,10} L'onere economico rimane elevato anche quando i trattamenti sono resi disponibili, ma la composizione dei costi si sposta verso l'assistenza medica e dai costi indiretti e di mortalità. Nella misura in cui i nuovi trattamenti forniscono benefici clinici ai pazienti e alle loro famiglie, questi spostamenti di carico sono probabilmente produttivi. Questi risultati supportano l'idea che lo sviluppo di trattamenti sicuri ed efficaci per le malattie rare generi un valore sostanziale per la società.

I responsabili politici devono riconoscere le caratteristiche distintive dello sviluppo e della commercializzazione dei trattamenti per le malattie rare e che la valutazione del valore dei trattamenti per le malattie rare differisce notevolmente dalle malattie del mercato di massa.^{11,12} I cambiamenti politici dovrebbero essere specifici per la natura unica dello sviluppo dei farmaci per le malattie rare. I legislatori dovrebbero prendere in considerazione l'enfasi su un approccio incentrato sul paziente, l'accelerazione dei progressi nei metodi diagnostici per il trattamento precoce, nonché la promozione di un ecosistema che fornisca incentivi e sostenga lo sviluppo di opzioni di trattamento delle malattie rare.

Autori e finanziamenti

Pedro Andreu, Jenny Karam e Caroline Child sono dipendenti di IQVIA, che ha ricevuto onorari di consulenza da Chiesi Global Rare Diseases per questa analisi. Giacomo Chiesi e Gina Cioffi sono dipendenti a tempo pieno di Chiesi Global Rare Malattie.

Ringraziamenti

Gli autori riconoscono Meena Kathiresan, PhD, Rena M. Conti, PhD e Tikunesh Mengestu, MBA, per aver fornito approfondimenti critici sul manoscritto e Max Rubin per aver fornito approfondimenti critici durante l'esecuzione del progetto.

Gli autori riconoscono anche l'assistenza alla scrittura medica di John Findlay, PhD, di PharmaGenesis Oxford Central, Oxford, Regno Unito, finanziato da Chiesi Global Rare Diseases.

Riferimenti

- 1 Franco P. Farmaci orfani: il contesto normativo. *Drug Discov oggi*. 2013;18(3-4):163–172.
- 2 Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. Quante malattie rare ci sono? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):77–78.
- 3 Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Perché le malattie rare sono un importante problema medico e sociale. *Lancetta*. 2008;371(9629):2039–2041.
- 4 NORD Rare Insights Rapporto. Ostacoli alla diagnosi, alla cura e al trattamento delle malattie rare negli Stati Uniti: un'analisi comparativa di 30 anni. 2020. Disponibile da: https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2020/11/NRD-2088-Barriers-30-Yr-Survey-Report_FNL-2.pdf (Accesso 2 giugno 2021).
- 5 Milken Institute. I costi delle malattie croniche negli Stati Uniti. 2018. Disponibile da: https://milkeninstitute.org/sites/default/files/reports-pdf/ChronicDisaseses-HighRes-FINAL_2.pdf (Consultato il 14 giugno 2021).
- 6 Handfield R, Feldstein J. Le prospettive delle compagnie assicurative sulla pipeline dei farmaci orfani. Benefici per i farmaci per la salute. 2013 nov;6(9):589–98. PMID: 24991385; PMCID: PMC4046481.
- 7 Chambers JD, Panzer AD, Kim DD, Margaretos NM, Neuman PJ. Variazione nella copertura dei farmaci orfani da parte dei piani sanitari privati statunitensi. *Sono J Gestire la cura*. 2019;25(10):508–512.
- 8 Ufficio per la responsabilità del governo degli Stati Uniti. Malattie rare: sebbene limitate, le prove disponibili suggeriscono costi medici e di altro tipo può essere sostanziale. 2021. Disponibile da: <https://www.gao.gov/assets/gao-22-104235.pdf> (consultato il 2 dicembre 2021).
- 9 Fondazione Every Life per le Malattie Rare. L'onere economico nazionale dello studio sulle malattie rare. 2021. Disponibile da: <https://everylifefoundation.org/burden-study/> (Accesso 29 maggio 2021).
- 10 Tisdale A, Cutillo CM, Nathan R, et al. L'iniziativa IDEaS: studio pilota per valutare l'impatto delle malattie rare sui pazienti e sull'assistenza sanitaria sistemi. *Orphanet J Raro Dis*. 2021;16(1):429.
- 11 Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston M. Prezzi basati sul valore per le terapie geniche emergenti: il caso economico per un maggiore rapporto costo-efficacia soglia di attività. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(7):793–799.
- 12 Silandro M, Garattini S, Holm S, et al. Costo incrementale per anno di vita aggiustato per la qualità guadagnato? La necessità di metodi alternativi a valutare gli interventi medici per i disturbi ultra rari. *J Comp Eff Res*. 2014;3(4):399–422.