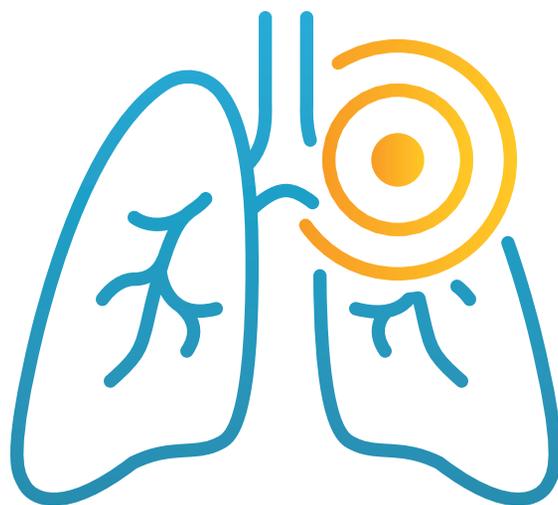


VOL 17 / ANNO 2022 / PAG 169-182

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Aggiornamento dei risultati dello studio HERCULES:
descrizione del profilo clinico del paziente con asma grave
non controllato in Italia sulla base di dati di real-world



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2022

Volume n. 17 / 2022 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Aggiornamento dei risultati dello studio HERCULES: descrizione del profilo clinico del paziente con asma grave non controllato in Italia sulla base di dati di real-world

G.L. Colombo¹ | S. Di Matteo² | C. Martinotti² | A. Ciccarone² | M.C. Valentino² | G.M. Bruno¹

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

²S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

ABSTRACT EN

BACKGROUND

This analysis aims to broaden the evidence that emerged in the HERCULES study, deepening the description of the clinical profile of the patient with severe uncontrolled asthma in Italy based on real-world data.

MATERIAL AND METHODS

Starting from 459 patients with severe uncontrolled asthma, according to ERS/ATS classification, coming from the SANI registry (entered between May 2017 and November 2019), only patients with a follow-up evaluation were included. In detail, patients with a minimum number of 180 days (t1) of observation from the first visit recorded in the database (t0) and with at least 180 days of treatment were included. This criterion made it possible to compare the variation of parameters over time and to evaluate the state of the patient and his management. The variables extracted concerned demographic-descriptive characteristics, anamnestic data, data relating to the diagnosis and the level of control of the disease, presence of nasal polyposis, diagnostic tests and monitoring of the disease, healthcare resources consumption, quality of life (AQLQ questionnaire) and information relating to the patient's loss of productivity.

ABSTRACT ITA

BACKGROUND

La presente analisi si propone di ampliare le evidenze emerse nello studio HERCULES, approfondendo la descrizione del profilo clinico del paziente con asma grave non controllato in Italia sulla base di evidenze real-world.

MATERIALI E METODI

Il campione di partenza è costituito da 459 pazienti con asma grave non controllato, secondo classificazione ERS/ATS, provenienti da registro SANI (inseriti fra maggio 2017 e novembre 2019), fra questi sono stati inclusi nella presente analisi i soli pazienti con una valutazione al follow-up. Nel dettaglio, sono stati inclusi i pazienti con un numero minimo di 180 giorni (t1) di osservazione a far data dalla prima visita registrata nel database (t0) e con almeno 180 giorni di trattamento. Questo criterio ha consentito di confrontare la variazione di parametri di interesse nel tempo e di valutare lo stato del paziente e della sua gestione. Le variabili estratte hanno riguardato aspetti demografico-descrittivi della popolazione, dati anamnestici, dati relativi alla diagnosi e livello di controllo della patologia, presenza di poliposi nasale, test diagnostici e di monitoraggio della malattia, consumo di risorse sanitarie, qualità di vita (questionario AQLQ) e informazioni relative alla perdita di produttività del paziente.

RESULTS

361 subjects with severe asthma were included. The mean follow-up was 408 days (range 181-1,364). The average age was 57 years (SD 12.69), 61% were female. 53% were affected by nasal polyposis, 86.7% on therapy with monoclonal antibodies and 13.3% with oral corticosteroids. Regarding the clinical parameters, a statistically significant increase in the FEV1 parameter ($p < 0.001$) was recorded, as well as for the Tiffeneau index (FEV1/FVC) ($p = 0.01$) and a significant reduction of the FeNO test ($p = 0.01$). An increase ($p < 0.001$) in ACT was found, a sign of good disease control. As regards the ACQ, a statistically significant reduction ($p < 0.001$) emerged. Regarding the VAS on nasal obstruction, a reduction not statistically significant was observed ($p = 0.39$), however indicating an improvement in the patient's perception. About the quality-of-life assessment, statistically significant improvements ($p < 0.001$) were observed for all the variables considered in the AQLQ questionnaire. The number of days of work lost shows a significant reduction ($p < 0.001$); regarding the measurement of the patient's management impact on the NHS, significant improvements were observed for all variables.

DISCUSSION

The results highlighted significant changes associated with a virtuous process of managing patients with severe asthma in the centers of excellence belonging to the SANI network. These results are of particular importance given the necessary optimization of the care and management processes of patients with severe asthma in Italy.

KEYWORDS

Severe uncontrolled asthma in Italy, real-world data analysis, patient's clinical profile, management and impact of the disease.

RISULTATI

Sono stati inclusi 361 soggetti con asma severa. La durata media del follow-up è risultata pari a 408 giorni (range 181-1.364). L'età media è risultata 57 anni (SD 12,69), il 61% della popolazione di sesso femminile. Il 53% è risultato affetto da poliposi nasale, l'86,7% in terapia con anticorpi monoclonali e il 13,3% con corticosteroidi orali. Per quanto riguarda i parametri clinici, fra i principali, sono stati registrati un aumento statisticamente significativo del parametro FEV1 ($p < 0,001$), così come per l'indice di Tiffeneau (FEV1/FVC) ($p = 0,01$) e una riduzione significativa del test FeNO ($p = 0,01$). È stato rilevato un aumento significativo ($p < 0,001$) dell'ACT, segno di un buon controllo della patologia. Per quanto concerne l'ACQ è emersa una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$). Relativamente al VAS sull'ostruzione nasale, è stata osservata una riduzione statisticamente non significativa ($p = 0,39$), indice, comunque, di un miglioramento della percezione da parte del paziente.

Per quanto concerne la valutazione della qualità della vita, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi ($p < 0,001$) per tutte le variabili considerate nel questionario AQLQ. Il numero di giorni di lavoro persi mostra una riduzione significativa ($p < 0,001$); in merito alla misura dell'impatto della gestione dei pazienti sul SSN, sono stati osservati miglioramenti significativi per tutte le variabili.

CONCLUSIONE

I risultati hanno evidenziato variazioni di rilievo associabili ad un processo virtuoso di gestione dei pazienti con asma severa nei centri di eccellenza appartenenti alla rete SANI. Tali risultati assumono particolare importanza in un'ottica di necessaria ottimizzazione dei processi di cura e gestione dei pazienti affetti da asma severa in Italia.

KEYWORDS

Asma grave non controllato in Italia, analisi di dati real-world, profilo clinico del paziente, aspetti gestionali e impatto della patologia.

INTRODUZIONE

L'asma è una patologia cronica caratterizzata da un'infiammazione diffusa delle vie aeree con broncocostrizione completamente o parzialmente reversibile, causa di edema, iperattività e rimodellamento delle vie aeree. Si tratta di una delle malattie respiratorie non trasmissibili più comuni, interessando più di 330 milioni di persone nel mondo.¹ Questa situazione epidemiologica comporta costi sanitari elevati e crescenti (diretti e indiretti), in particolare nei pazienti con un controllo non ottimale.²⁻⁶

La maggior parte dei pazienti con asma raggiunge un buon controllo della malattia, utilizzando regolarmente dosi da basse a medie di corticosteroidi per via inalatoria, oltre ad altri farmaci di controllo; tuttavia, una piccola percentuale, costituita da circa il 3,5-10% di tutti gli asmatici, richiede alte dosi di questi farmaci (e/o corticosteroidi sistemici) per essere controllata o resta non controllata nonostante questo tipo di terapia.⁷⁻¹¹ Tali pazienti sono definiti come pazienti con asma difficile da trattare o pazienti con asma grave. In molti casi, l'asma può risultare difficile da trattare a causa di fattori modificabili, fra questi una tecnica di inalazione errata, scarsa aderenza, fumo o comorbidità, o per via di una diagnosi non corretta.^{12,13} I pazienti con asma severa rappresentano un sottoinsieme di quelli con asma difficile da trattare.¹² In questi casi l'asma risulta non controllata nonostante l'adesione al trattamento con farmaci ICS-LABA ad alto dosaggio (*inhaled corticosteroids, ICS -long-acting beta-agonists, LABA*) e la gestione dei fattori causali, o peggiora quando il trattamento ad alte dosi viene ridotto, sino a sfociare in condizioni di asma refrattario in caso di refrattarietà alla terapia inalatoria ad alte dosi.¹²

Il controllo dell'asma è valutato considerando due domini: controllo dei sintomi e rischio futuro di esiti avversi. Uno scarso controllo dei sintomi è gravoso per i pazienti e aumenta il rischio di esacerbazioni, tuttavia i pazienti con asma apparentemente lieve, paucisintomatici o privi di sintomi, possono comunque presentare gravi esacerbazioni. La severità dell'asma è valutata retrospettivamente, dopo almeno due o tre mesi di trat-

tamento farmacologico, sulla base del livello di terapia necessario a controllare i sintomi e le riacutizzazioni.¹³ L'obiettivo del trattamento è di ottenere un buon controllo dei sintomi e ridurre il rischio futuro, espresso dal rischio di future riacutizzazioni, perdita del controllo dell'asma, progressivo declino della funzione polmonare o effetti collaterali correlati al farmaco.² Sulla base di quanto definito dalle linee guida internazionali, attualmente il livello di trattamento è adattato al grado di gravità/controllo della malattia. Sebbene vi siano indicazioni di approcci standard, che si dimostrano efficaci nella grande maggioranza dei pazienti asmatici, non esiste un'unica strategia terapeutica adeguata, data l'eterogeneità della malattia.¹³ Le principali categorie di farmaci impiegati per la gestione dell'asma sono: farmaci di controllo aventi lo scopo di ridurre l'infiammazione cronica alla base, minimizzare i sintomi, ridurre il rischio di esacerbazioni e di declino nelle funzionalità respiratorie. Spesso, trattasi di corticosteroidi inalatori (ICS, *inhaler corticosteroid*); farmaci broncodilatatori corrispondenti a farmaci sintomatici da assumere all'occorrenza a seguito dello scoppio dei sintomi e in alcuni casi raccomandati per la prevenzione a breve termine della broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico; infine, farmaci per terapia aggiuntiva (add-on), da assumere in pazienti in cui sintomi ed esacerbazioni persistono nonostante il trattamento con alti dosaggi di farmaci di controllo.

Per i pazienti con sintomi persistenti e/o esacerbazioni nonostante ICS ad alte dosi, deve essere valutato il fenotipo clinico o infiammatorio, poiché ciò può guidare la scelta del trattamento aggiuntivo, in particolare quello con farmaci biologici. I trattamenti in add-on per l'asma grave includono antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), antagonisti del recettore dei leucotrieni (LTRA), azitromicina a basse dosi (adulti) e agenti biologici. Rispetto al passato, le linee guida raccomandano un uso limitato di OCS (*oral corticosteroids*); inoltre, il mantenimento degli OCS dovrebbe essere evitato se sono disponibili altre opzioni, a causa dei gravi effetti collaterali associati a questi farmaci.¹³

Rispetto a un totale di circa 4 milioni di pazienti asmatici in Italia, si stima 200 mila abbiano asma severo.⁷ Nell'asma severo si ricorre spesso alla terapia aggiuntiva a base di antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA, *long-acting muscarinic antagonist*).^{13,14} A questi trattamenti, recentemente, si sono aggiunte alcune alternative terapeutiche rappresentate da farmaci biologici, nello specifico anticorpi monoclonali anti-immunoglobulina E (anti-IgE), come omalizumab, anti-interleuchina 5/5R (anti-IL-5/5R), come mepolizumab e benralizumab, e anti-interleuchina 4R (anti-IL-4R), come dupilumab.¹³ L'asma severo costituisce una condizione estremamente grave che influenza e compromette diversi aspetti della quotidianità del paziente. Il paziente affetto da asma grave, infatti, presenta una sintomatologia incontrollata, drastica riduzione della funzionalità polmonare e maggiore frequenza di esacerbazioni. Inoltre, questi soggetti necessitano di assumere corticosteroidi inalatori a dosaggio elevato con rischio di eventi avversi iatrogeni. Effetti che sono ancor più importanti nel caso di assunzione di corticosteroidi orali (OCS, *oral corticosteroids*). Lo svolgimento delle attività giornaliere e lavorative è fortemente ostacolato, tanto da tradursi in un costo sociale e in perdita di produttività. Complessivamente, infatti, l'asma severo è causa della maggior parte dei costi globali della patologia asmatica. Aspetto ancor più critico se si considera che alla categoria a maggiore costo corrisponde il minore numero di pazienti: interessando una percentuale ridotta fra gli asmatici (3,5-10%).¹⁴ Per quanto concerne le diverse opzioni di trattamento oggi disponibili, è importante sottolineare come da vari anni i biologici siano preferiti agli OCS, considerati in passato il principale riferimento per la gestione del paziente e oggi sconsigliati in mantenimento, ove possibile.¹⁵ Infatti, alla classe dei corticosteroidi orali si associano eventi avversi importanti, come ipertensione, osteoporosi (quindi fragilità ossea e aumento del rischio di fratture), cataratta, glaucoma, diabete, infezioni respiratorie, rallentamento della crescita nei bambini e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.¹⁴ Le strategie per ridurre l'impiego di OCS costituiscono quindi una priorità e la

maggior adozione dei farmaci biologici, nei pazienti con indicazione a questo trattamento, è sicuramente fra queste e può costituire un'opzione terapeutica aggiuntiva efficace e sicura. Nonostante le nuove raccomandazioni e la disponibilità di trattamenti biologici innovativi, da un lato resta ancora elevato l'impiego di farmaci OCS nella pratica clinica, dall'altro permane una quota di pazienti non controllati efficacemente tra gli asmatici gravi, comportante un carico rilevante per il SSN.

Studi di real-world descrivono una realtà molto eterogenea a livello europeo per quanto concerne l'uso di OCS e farmaci biologici, e, talvolta, molto lontana dalle raccomandazioni.¹⁶

Per quanto concerne l'Italia, l'impiego degli OCS risulta ancora ampio nei pazienti affetti da asma severo, come dimostrato da una recente analisi secondo cui il 64,1% dei pazienti è risultato in trattamento con OCS.¹⁷ Dato rilevante se si considera che gli eventi avversi associati a questa classe di farmaci possono comportare un costo medio annuo stimato di 1.957 € per paziente affetto da asma severo.^{7,17}

Tenendo in considerazione le criticità associate al paziente con asma severo e la necessità di mirare all'ottimizzazione della sua gestione, risulta di primaria importanza l'analisi del profilo clinico del paziente con asma grave non controllato in Italia sulla base di dati real-world. Alla luce delle discrepanze tra le raccomandazioni e la pratica clinica, le analisi di real-world costituiscono infatti uno strumento essenziale per far emergere la situazione clinico-assistenziale dei pazienti con asma grave in Italia, con particolare attenzione alla gestione degli stessi, sia in un'ottica di miglioramento del trattamento, che di ottimizzazione delle risorse di sanità pubblica, a vantaggio, quindi, dei pazienti e del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel suo insieme.

Sulla base di quanto affermato, considerando i bisogni ancora insoddisfatti (*unmet need*) e la disponibilità di dati nazionali di real-world raccolti in centri di eccellenza, è stato eseguito un aggiornamento e approfondimento dello studio HERCULES (*Evaluation of Healthcare Resource utilization and outComes data for severe Un-*

controLled asthma cohorts by using a nationwide rEgister and administrative databaSeS in Italy), precedentemente pubblicato, al fine di verificare la variazione nel tempo di parametri impattanti sulla gestione dei pazienti con asma severo.¹⁸

MATERIALI E METODI

La presente analisi è stata condotta con l'obiettivo di ampliare le evidenze emerse nello studio HERCULES, approfondendo la descrizione del profilo clinico del paziente con asma grave non controllato in Italia sulla base di evidenze real-world. HERCULES corrisponde ad uno studio di coorte trasversale retrospettivo, sviluppato sulla base di dati provenienti dal registro nazionale SANI (*Severe Asthma Network in Italy*). Nello specifico, sono stati estratti ed analizzati i dati di 29 centri di eccellenza inclusi nel registro, provenienti da 9 regioni italiane (Lombardia, Emilia-Romagna, Sicilia, Lazio, Puglia, Veneto, Sardegna, Calabria, Marche). Dal database sono state estratte, analizzate ed elaborate le variabili considerate di maggiore interesse per la descrizione del profilo clinico del paziente e per la valutazione del suo stato di gestione. La raccolta dati SANI è stata realizzata nel rispetto delle dichiarazioni di Helsinki e Oviedo e l'arruolamento dei pazienti è stato effettuato con approvazione del comitato etico centrale e dei comitati etici locali. I pazienti inclusi nello studio HERCULES corrispondono a soggetti affetti da asma severa non controllata, definita secondo la classificazione *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS)¹² ed inclusi nel registro SANI fra maggio 2017 e novembre 2019. Secondo tali raccomandazioni un paziente è stato definito asmatico grave: se risulta ancora clinicamente non controllato (secondo *Asthma Control Test*, ACT, e/o *Asthma Control Questionnaire*, ACQ) nonostante l'assunzione di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) più un'altra terapia di controllo o terapia cronica con cortisonici orali per almeno sei mesi nell'ultimo anno; se ha presentato almeno 2 esacerbazioni acute che hanno richiesto terapia con cortisonici per via sistemica per più di tre giorni consecutivi nell'ul-

timo anno o almeno una ospedalizzazione o un ricovero in unità intensiva o ventilazione meccanica nel precedente anno; se ha una funzionalità polmonare compromessa (volume espiratorio forzato in 1 secondo, FEV₁, post broncodilatatore <80% del predetto).

I risultati pubblicati in precedenza relativi allo studio HERCULES hanno fatto riferimento a una popolazione di 459 pazienti con asma grave non controllato provenienti da registro SANI. Partendo dalla stessa estrazione adottata per il precedente studio, per la presente analisi, è stato scelto di adottare un criterio di inclusione finalizzato a selezionare esclusivamente i pazienti per cui erano disponibili dati al follow-up. Nel dettaglio, sono stati inclusi pazienti con un numero minimo di 180 giorni (t₁) di osservazione a far data dalla prima visita registrata nel database (t₀) e con almeno 180 giorni di trattamento. L'applicazione di questo criterio ha consentito di confrontare la variazione di parametri di interesse nel tempo e di valutare lo stato del paziente e della sua gestione.

Le variabili estratte hanno riguardato aspetti demografico-descrittivi della popolazione, dati anamnestici, dati relativi alla diagnosi di asma e livello di controllo della patologia, presenza di poliposi nasale, test diagnostici e di monitoraggio della malattia, consumo di risorse sanitarie, dati relativi alla valutazione della qualità della vita (questionario AQLQ)¹⁹ e informazioni in merito alla perdita di produttività del paziente.

Più nel dettaglio, in merito agli aspetti demografico-descrittivi della popolazione al basale, sono stati valutati i seguenti parametri: genere, età (età media della popolazione, età all'arruolamento, età all'insorgenza della patologia, alla diagnosi di asma e, in caso di presenza di poliposi, alla diagnosi di tale comorbilità), indice di massa corporea (BMI, *body mass index*). In aggiunta ai parametri elencati, è stata valutata la presenza di poliposi nasale all'interno del campione, trattandosi di una comorbilità frequente nel paziente asmatico e aggravante il quadro complessivo. Per la definizione del follow-up è stato considerato il campione con un tempo minimo di osservazione di 180 giorni ed è stato valutato il tempo

trascorso in terapia rispetto alla data indice (t_0). L'analisi è stata quindi focalizzata sul confronto delle variabili tra i valori al basale (t_0) e al follow-up (t_1). L'estrazione delle variabili è avvenuta relativamente a 4 domini che afferiscono alle seguenti aree di valutazione:

- » Clinica → variabili riferite ai principali test impiegati per la valutazione dello stato del paziente con asma severo.
- » Qualità della vita → variabili riferite alla qualità di vita del paziente affetto da asma severo.
- » Produttività → variabile relativa alla perdita di produttività del paziente (giorni lavorativi persi).
- » Impatto SSN → variabili relative al consumo di risorse sanitarie pubbliche.

All'interno del dominio I (clinico), le variabili considerate sono:

- » FEV₁ - volume massimo espiratorio forzato in 1 secondo; esso indica il volume d'aria espirato durante il primo secondo di un'espirazione forzata. Essa è una misura spirometrica estremamente utile per valutare la presenza di patologie ostruttive dei polmoni, come l'asma. FEV₁ si esprime in valore percentuale: maggiore è la percentuale e migliore è la condizione polmonare del paziente. Nel dettaglio, FEV₁ ≥80% indica un valore normale, FEV₁=70%–79% indica un valore lievemente anormale, FEV₁=60%–69% indica un valore moderatamente anormale, FEV₁=50%–59% indica un valore tra moderatamente e severamente anormale, FEV₁=35%–49% indica un valore severamente anormale, FEV₁ <35% indica un valore molto severamente anormale.^{20,21}
- » Indice di Tiffeneau. Esso è una misura spirometrica data dal rapporto tra FEV₁ e FVC (FEV₁/FVC). FVC indica la capacità vitale forzata ed è misura del volume di aria espirata forzatamente dopo un'espirazione massimale. Maggiore è il valore percentuale del rapporto e migliore è la condizione dei polmoni; nello specifico, valori <70% indicano uno stato anormale.²¹
- » Test dell'ossido nitrico esalato (FeNO). Minore è il valore di ossido nitrico esalato (espresso in ppb) e migliore è la condizione respiratoria del paziente. Valori

FeNO >50 ppb (>35 ppb nei bambini) sono associati all'infiammazione eosinofila delle vie aeree, possono prevedere una risposta alla terapia antinfiammatoria e suggerire l'opportunità di trattamento con ICS. Valori >30 ppb sono associati ad asma non controllato.²²

- » Eosinofilia ematica. È stato considerato il valore maggiore di eosinofilia ematica. Minore è questo valore e migliore è il quadro clinico-infiammatorio del paziente.²³
- » Ultimo valore esame IgE totali. Nei soggetti sani si hanno valori bassi di IgE totali. In individui affetti da malattie allergiche atopiche, le IgE totali sieriche sono spesso elevate. In particolare, il livello di IgE totali appare significativamente elevato in pazienti affetti da asma.²⁴
- » ACT (*Asthma Control Test*). Trattasi di un questionario autosomministrato composto da 5 quesiti, ciascuno con un punteggio 1-5. Quindi, il punteggio complessivo del test è 5-25. Maggiore è il punteggio e migliore è la capacità di controllo dell'asma percepita dal paziente; nello specifico, un punteggio ≥20 è indice di un buon controllo della patologia.^{25,26}
- » ACQ (*Asthma Control Questionnaire*). Trattasi di un questionario, parzialmente autosomministrato, che misura l'adeguatezza del controllo dell'asma ed eventuali cambiamenti dello stesso legati al trattamento farmacologico. Esso si compone di 7 quesiti, ciascuno con un punteggio 0-7. Minore è il punteggio e migliore è l'adeguatezza del controllo dell'asma e il danno recato all'individuo.²⁷
- » VAS (*Visual Analog Scale*) ostruzione nasale. Trattasi di una scala di valutazione autosomministrata atta a valutare la sintomatologia legata all'ostruzione nasale. Minore è il punteggio e migliore è il controllo della patologia.²⁸

All'interno del dominio II (qualità della vita), sono state considerate le variabili riportate di seguito che corrispondono alle risposte al questionario AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*):¹⁹

- » sintomatologia;

- » limitazione delle attività;
- » funzioni emotive;
- » stimoli ambientali;
- » risultato complessivo.

Il questionario AQLQ costituisce uno strumento di valutazione della qualità di vita disease-specific che considera l'impatto sia fisico che emotivo della patologia. Il questionario presenta 4 domini (sintomi, limitazione dell'attività, funzione emotiva ed esposizione ambientale), 32 voci e una scala di valutazione a 7 punti (range 1-7), con punteggi più alti che indicano una migliore qualità della vita.

All'interno del dominio III (produttività), è stata considerata come unica variabile il numero di giorni di lavoro persi a causa della patologia.

All'interno del dominio IV (impatto SSN) sono state valutate le seguenti variabili:

- » numero di accessi in unità intensiva o necessità di respirazione assistita;
- » numero di accessi in Pronto Soccorso (PS);
- » numero di ricoveri per asma;
- » numero di visite non programmate;
- » numero di esacerbazioni che hanno richiesto l'uso di steroidi.

ANALISI STATISTICA

Per l'analisi ed elaborazione dei dati sono state adottate misure di statistica descrittiva (media, deviazione standard (SD), errore standard, valore minimo, valore massimo, range e frequenze) e il test statistico di tipo parametrico Student T.

RISULTATI

A partire dai 459 pazienti precedentemente analizzati, applicando il filtro relativo al follow-up, sono stati inclusi 361 soggetti con asma severa. La durata media del follow-up è risultata pari a 408 giorni (181 giorni minimo – 1.364 giorni massimo).

Il 61% della popolazione è risultato di sesso femminile, contro il 39% di sesso maschile, con un'età media pari a 57 anni (SD 12,69). L'età media di arruolamento è stata 54 anni (SD 12,60). L'età all'insorgenza di asma è risultata 34 anni (SD 16,22), mentre l'età alla diagnosi 36 anni (SD 15,91). Il 53% del campione è risultato affetto da poliposi nasale (Figura 1). Per tali soggetti è stata riportata un'età media alla diagnosi di 42 anni (SD 12,22).

FIGURA 1

Diagnosi di poliposi nasale (risposta: sì vs no)



È stata svolta un'analisi quantitativa e qualitativa relativa alla durata e tipologia di trattamento all'interno del campione in studio, prendendo in considerazione i pazienti con terapia in corso al momento del follow-up e una durata minima di osservazione e di trattamento di 180 giorni. All'interno del campione l'86,7% (n=313) è risultato in terapia con anticorpi monoclonali e il 13,3% (n=48) con corticosteroidi orali. Nel dettaglio, il 37% (n=134) del campione ha iniziato il trattamento in corrispondenza della data indice (t_0); in questo sottogruppo, l'82,5% (n=111) dei pazienti ha iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali, il 17,2% (n=23) con corticosteroidi. Il 29% (n=104) del campione ha iniziato la terapia almeno 365 giorni prima della data indice, l'88,5% (n=92) con anticorpi monoclonali, l'11,5% (n=12) con corticosteroidi. Il 9% (n=31) del campione ha iniziato il trattamento tra 365 e 180 giorni precedenti il t_0 ; in questo sottogruppo, l'87,1% (n=27) con anticorpi monoclonali e il 12,9% (n=4) con corticosteroidi. Il 16% (n=58) del campione ha iniziato il trattamento entro i 180 giorni precedenti il t_0 ; in questo sottogruppo, l'87,9% (n=51) dei pazienti ha iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali, il 12,1% (n=7) con corticosteroidi. L'8% (n=28) del campione ha iniziato il trattamento tra il 1° e il 180° giorno successivo al t_0 ; in questo sottogruppo, il 92,9% (n=26) dei pazienti ha iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali, il 7,1% (n=2) con corticosteroidi. L'1% (n=4) del campione

ha iniziato il trattamento tra il 181° e il 365° giorno successivo al t_0 ; in questo sottogruppo, il 100% (n=4) dei pazienti ha iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali. L'1% (n=2) del campione ha iniziato il trattamento oltre i 365 giorni successivi al t_0 , anche in questo caso il 100% (n=2) dei pazienti ha iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali, (Figure 2 e 3).

Di seguito sono riportati i risultati relativi all'analisi di confronto delle variabili tra i valori alla data indice (t_0) e al follow-up (t_1), riassunti in Tabella 1. Per quanto concerne il dominio I, riguardante il quadro clinico dei pazienti, tra t_0 e t_1 è possibile osservare differenze rilevanti nelle variabili considerate (Tabella 1). In merito al parametro FEV_1 , è stato registrato un aumento statisticamente significativo ($p < 0,001$) del punteggio percentuale riscontrato, passando da 73,22% (t_0) a 78,67% (t_1). Trattasi di un dato positivo, sebbene rientri nel range di lieve anormalità, avvicinandosi all'80%, valore considerato normale. Per quanto riguarda l'indice di Tiffeneau (FEV_1/FVC), emerge un aumento statisticamente

significativo ($p=0,01$) del valore riscontrato, crescendo da 65,84 (t_0) a 68,59 (t_1). Nello specifico, si assiste ad un miglioramento del punteggio, pur rientrando in un range anormale. Per quanto concerne il test FeNO, è stata riportata una riduzione significativa ($p=0,01$) del valore ppb riscontrato nei pazienti, passato da 51,36 (t_0) a 38,46 (t_1). Trattasi di un risultato importante che, sebbene rientri all'interno del range ascrivibile all'asma non controllato, è misura di una migliore condizione del paziente. Relativamente al valore più elevato di eosinofilia ematica, è stata evidenziata una riduzione non significativa ($p=0,40$) nel valore maggiore riscontrato tra t_0 (0,79) e t_1 (0,68). Il dato, per quanto positivo, segnalando una riduzione, non assume un valore statisticamente significativo. Per quanto concerne l'ultimo valore riscontrato nell'esame delle IgE totali, emerge un aumento statisticamente non significativo ($p=0,36$) delle stesse, che passano da 415,08 (t_0) a 499,91 (t_1), evidenziante un elemento di criticità, per quanto non significativo, attendendo una riduzione dei valori per una lettura positiva del dato. Relativamente all'ACT, si assiste ad un aumento significativo ($p < 0,001$) del punteggio del test, per cui si riscontra un passaggio da un punteggio pari a 17,04 (t_0) ad uno di 20,60 (t_1), rientrando quindi nel range valutabile positivamente, segno di un buon controllo della patologia. Per quanto concerne l'ACQ emerge una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) del punteggio del questionario, che passa da 2,79 (t_0) a 1,42 (t_1). Questa variazione corrisponde ad un esito positivo, dal momento che minore è il punteggio e migliore è la capacità di controllo della patologia e minori, quindi,

FIGURA 2

Tempo dall'inizio della terapia rispetto alla data indice

■ <365 ■ -365;-180 ■ -180;-1 ■ 0 ■ 1;180 ■ 181;365 ■ >365

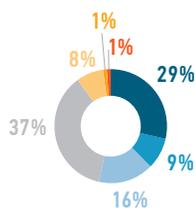


FIGURA 3

Tempo dall'inizio della terapia rispetto alla data indice: farmaci corticosteroidi orali (OCS) e anticorpi monoclonali (MAB) (%)

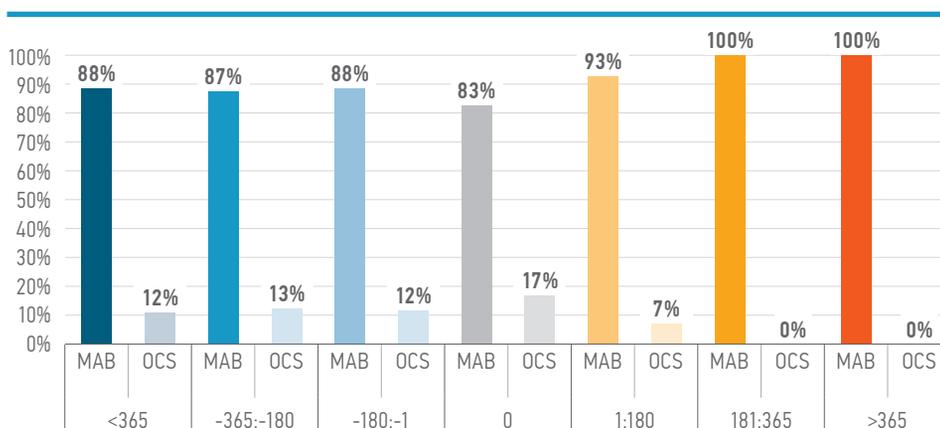


TABELLA 1

Risultati dominio I per la valutazione clinica del paziente, confronto fra t_0 e follow-up

Variabili	Pz. t_0	Valore t_0	Pz. t_1	Valore t_1	p-value
FEV ₁	276	73,22	213	78,67	0,00
FEV ₁ /FVC	272	65,84	213	68,59	0,01
FeNO	131	51,36	123	38,46	0,01
Max eosinofili	179	0,79	99	0,68	0,40
IgE tot.	246	415,08	65	499,91	0,36
ACT	319	17,04	294	20,60	0,00
ACQ	236	2,79	210	1,42	0,00
VAS os. nasale	232	3,71	238	3,45	0,39

le limitazioni alla vita quotidiana per il paziente. Infine, relativamente al VAS sull'ostruzione nasale, si osserva una riduzione statisticamente non significativa ($p=0,39$) nel valore tra t_0 (3,71) e t_1 (3,45), indice, comunque, di un miglioramento della percezione da parte del paziente.

Per quanto concerne il dominio II (Tabella 2), relativo alla valutazione della qualità della vita, si osservano miglioramenti statisticamente significativi ($p < 0,001$) per tutte le variabili considerate nel questionario AQLQ somministrato ai pazienti. Più in dettaglio, per quanto riguarda i sintomi, si osserva una variazione del punteggio da 4,39 (t_0) a 5,37 (t_1), per la limitazione delle attività da 4,50 (t_0) a 5,32 (t_1), per le funzioni emotive da 4,51 (t_0) a 5,39 (t_1), infine, per gli stimoli ambientali da 4,28 (t_0) a 4,93 (t_1). Complessivamente la variazione del punteggio osservata corrisponde al passaggio da un punteggio di 4,44 (t_0) a 5,30 (t_1), indice di miglioramento statisticamente significativo.

Per quanto concerne il dominio III riguardante la perdita di produttività del paziente, l'unica variabile considerata corrispondente al numero di giorni di lavoro persi mostra una riduzione significativa ($p < 0,001$), segnalando un calo sensibile da poco meno di 15 giorni (14,68) al t_0 a poco meno di due giorni (1,92) al t_1 (Tabella 3).

In merito al dominio IV, relativo alla misura dell'impatto sul SSN della gestione dei pazienti inclusi, si osservano miglioramenti significativi per tutte le variabili considerate, Tabella 4. Più nel dettaglio, il numero di accessi in unità intensiva o per necessità di respirazione assistita si riduce da 0,03 (t_0) a 0,00 (t_1), $p=0,02$; il numero di accessi in PS passa da 0,44 (t_0) a 0,06 (t_1), $p < 0,001$; per

quanto riguarda il numero di ricoveri per asma è stata osservata una riduzione da 0,31 (t_0) a 0,03 (t_1), $p < 0,001$; il numero di visite non programmate è passato da 0,97 (t_0) a 0,23 (t_1), $p < 0,001$; infine, il numero di esacerbazioni che hanno richiesto l'uso di steroidi si è ridotto, passando da 3,37 (t_0) a 0,38, $p < 0,001$ (t_1).

DISCUSSIONE

I risultati dell'analisi hanno consentito di evidenziare la presenza di variazioni di rilievo all'interno del periodo di osservazione in merito ai parametri di interesse selezionati per lo studio. In particolare, è stato evidenziato il miglioramento della condizione clinica del paziente sulla base degli esiti dei principali test di valutazione a disposizione per il paziente con asma severa. Al contempo, sono stati osservati il miglioramento dei punteggi relativi alla qualità di vita e la riduzione delle giornate di lavoro perse da parte dei pazienti. Infine, al follow-up è stata osservata una riduzione del consumo di risorse sanitarie connesse alla gestione del paziente. Tali risultati possono essere interpretati come la conseguenza di un processo virtuoso di gestione dei pazienti con asma severa nei centri di eccellenza appartenenti alla rete SANI da cui sono stati estratti i dati dei pazienti inclusi nello studio. Questi risultati assumono particolare importanza in un'ottica di necessaria ottimizzazione dei processi di cura e gestione dei pazienti affetti da asma severa in Italia.

L'asma grave, infatti, per quanto rappresenti una minoranza dei pazienti affetti da asma, costituisce un peso (*burden*) socioeconomico importante, per il SSN e i pazienti, tale da rendere la patologia una priorità di

TABELLA 2

Risultati dominio II per la valutazione della qualità della vita del paziente, confronto fra t_0 e follow up

Variabili	Pz. t_0	Valore t_0	Pz. t_1	Valore t_1	p-value
Sintomi	254	4,39	182	5,37	0,00
Lim. Attività	255	4,50	182	5,32	0,00
Funzioni emotive	253	4,51	182	5,39	0,00
Stimoli amb.	253	4,28	182	4,93	0,00
Risultato totale	255	4,44	182	5,30	0,00

TABELLA 3

Risultati dominio III per la valutazione della perdita di produttività del paziente, confronto fra t_0 e follow up

Variabili	Pz. t_0	Valore t_0	Pz. t_1	Valore t_1	p-value
Giornate perse	225	14,68	177	1,92	0,00

TABELLA 4

Risultati dominio IV per la valutazione dell'impatto sul SSN della gestione dei pazienti, confronto fra t_0 e follow-up

Variabili	Pz. t_0	Valore t_0	Pz. t_1	Valore t_1	p-value
Accessi UI	334	0,03	304	0,00	0,02
Accessi PS	296	0,44	312	0,06	0,00
Ricoveri asma	337	0,31	312	0,03	0,00
Visite non prog.	285	0,97	306	0,23	0,00
Esacerb. steroidi	328	3,37	303	0,38	0,00

salute pubblica. Si tratta di una sindrome complessa ed eterogenea a causa sia della presenza di numerosi fenotipi-endotipi, che hanno differenti caratteristiche infiammatorie e fisiopatologiche, che per la coesistenza di numerose comorbidità.²⁹ Sebbene siano stati effettuati importanti progressi in campo scientifico e terapeutico, la patologia esercita ancora un importante impatto negativo, sia sul sistema sociosanitario che sulla qualità della vita del paziente per via delle frequenti riacutizzazioni che, nei casi più gravi, possono metterne a repentaglio la vita. L'inquadramento diagnostico e terapeutico dei pazienti con asma grave è complesso e richiede frequentemente un approccio di tipo multidisciplinare secondo un percorso di cura in cui siano coordinati i diversi interventi specialistici e siano definiti in modo appropriato gli esami e la terapia necessari per il singolo paziente.

Una riorganizzazione efficace della gestione dei pazienti affetti da asma grave è del resto cruciale al fine di rallentare la progressione della malattia, controllare il consumo di risorse sanitarie e migliorare la qualità di vita del paziente.

L'asma severo incide su ogni aspetto della vita del sog-

getto: famiglia, socialità, lavoro, produttività e tempo libero. La sintomatologia può essere tanto marcata da limitare fortemente le attività, con risvolti anche sul piano affettivo e psichico. Molto spesso, infatti, i pazienti riportano l'abbandono delle attività sportive e, soprattutto, segnalano un forte impatto sul fronte occupazionale. L'asma grave determina assenteismo, stimato in circa il 30% dei pazienti.³⁰ Quanto descritto è correlato alla sintomatologia frequente, su base giornaliera e settimanale, che caratterizza la patologia, compromettendo lo svolgimento di molteplici attività. La presenza di queste problematiche è riscontrata in molti pazienti, ad indicare che esiste tuttora un bisogno di salute insoddisfatto da parte di una importante porzione di soggetti, con conseguenze che, oltre ad influenzare negativamente la quotidianità del singolo, coinvolgono la società, le attività economiche e la sostenibilità del SSN. Questo bisogno di salute può essere soddisfatto grazie ad una gestione migliore, più ponderata, consapevole, attiva e standardizzata dell'asma severo. In Italia, si stima che ogni anno muoiano quasi 500 persone per asma severo e le cause risiedono proprio in una non appropriata gestione della patologia e delle sue complicanze.³¹

Basti pensare che, a dispetto di quanto indicato nelle linee guida GINA, ancora oggi, gran parte dei pazienti con asma severo in Italia è trattata con SABA e/o OCS, con i relativi effetti avversi e costi associati.¹³ I risultati riportati nel presente studio, tuttavia, evidenziano una maggior propensione all'uso dei biologici nel contesto specifico analizzato, a cui può essere verosimilmente ascritto il miglioramento della condizione dei pazienti nel tempo. L'accesso alle terapie biologiche risulta ancora rallentato ed ostacolato, soprattutto a causa dei costi elevati di questi trattamenti rispetto a terapie consolidate. D'altro canto, nella valutazione dei trattamenti da intraprendere, dovrebbero essere presi in considerazione i potenziali eventi avversi evitabili dei corticosteroidi orali a breve e lungo termine, grazie ad un maggiore impiego delle terapie biologiche; aspetto rilevante dati gli alti oneri che già oggi sono riportati per la gestione di tali eventi, stimati pari a 1.957 € annui per paziente, per un totale di 242,7 milioni di euro a livello nazionale.⁷ Nel processo di cura risulta ancora carente la valutazione fenotipica dell'individuo, importante per identificare il trattamento più appropriato per i pazienti ed è fondamentale l'instaurazione di un'efficace ed attiva comunicazione medico-paziente. In definitiva, per la gestione dell'asma severo nel panorama nazionale è osservabile, da una parte, la mancanza di standardizzazione delle cure e adesione dei clinici alle linee guida internazionali, dall'altra, una valutazione globale ed approfondita del paziente, tematica connessa anche al frequente ritardo nelle diagnosi.³¹ Le condizioni critiche della patologia e la gestione subottimale della stessa hanno portato alla creazione di diverse reti europee, istituite proprio allo scopo di reclutare il maggior numero di casi, condividere percorsi diagnostici e terapeutici, ed esaminare ed approfondire diversi aspetti della malattia sulla base di dati di real-world. Fra queste reti si colloca il Severe Asthma Network in Italy (SANI) istituito per creare un network di centri di eccellenza nella cura dell'asma grave diffusi su tutto il territorio nazionale, selezionati sulla base di precisi requisiti definiti dalle più rigorose linee guida internazionali. L'obiettivo principale del registro è realizzare un osservatorio na-

zionale per il monitoraggio della patologia, proponendosi di identificare i pazienti eleggibili per i trattamenti biologici, ottimizzare la terapia, in particolare con corticosteroidi (CS), nell'ottica di ridurre l'impiego degli OCS, quantificare i costi/benefici e monitorare l'aderenza alla terapia stessa.³² Tutti obiettivi di fondamentale importanza al fine di ottimizzare la gestione della patologia.

I centri di eccellenza selezionati non sono centri di riferimento istituzionali, per cui non è garantita l'omogeneità di trattamento clinico, questo limite, tuttavia, è compensato dalle ampie potenzialità del registro, e la disponibilità di schemi di raccolta dati uniformi su piattaforma condivisa garantisce, in ogni caso, un buon grado di omogeneità dell'estrazione. Dal punto di vista dell'analisi, è stata condotta un'attenta valutazione dei record dei pazienti disponibili, per assicurare la correttezza dei risultati. Un importante limite dell'analisi è stato rappresentato dalla disponibilità incompleta di date associate all'insorgenza delle comorbidità, che non ha reso possibile la valutazione di queste rilevanti variabili al follow-up e la possibilità di ricondurre gli specifici eventi alla terapia in corso e di approfondire questo tipo di correlazione.

I risultati riportati in questo studio, costituiscono un approfondimento rispetto a quanto già pubblicato in merito al progetto di real-world HERCULES, l'inclusione di informazioni ad un follow-up di almeno 180 giorni, ha permesso di comprendere i vantaggi che una migliore gestione dei pazienti con asma grave può determinare. Proprio l'osservazione al t_1 costituisce un elemento di fondamentale importanza per prendere coscienza del ruolo che una terapia adeguata, adottata dopo una opportuna valutazione del paziente e secondo linee guida internazionali, potrebbe avere nella popolazione target in analisi. Infatti, come riportato nei risultati del presente lavoro, al follow-up si assiste, per tutti i domini analizzati, ad un sensibile miglioramento della maggior parte delle variabili incluse. Al follow-up emerge un quadro clinico più positivo, seppur all'interno di una condizione patologica persistente; in particolare, dai test effettuati si assiste ad un miglioramento della

funzionalità polmonare dei pazienti, come si evince dal FEV₁ e dal rapporto di Tiffeneau. Oltre a queste variabili, sono di fondamentale importanza i questionari auto-somministrati (ACT e ACQ), i cui risultati sono indice di una migliore percezione di controllo della patologia da parte dei pazienti, che risentono di un minore impatto della stessa sulle attività quotidiane e beneficiano di una maggior capacità della terapia farmacologica nel controllare la patologia. È lecito ritenere come siano proprio i miglioramenti emersi nel dominio I ad aver indotto risultati significativamente positivi nelle variabili dei restanti domini. Conferma di questo sono i questionari somministrati ai pazienti relativamente ai sintomi, alla limitazione delle attività, alla funzionalità emotiva e alla risposta agli stimoli ambientali, che mostrano in tutti i casi un aumento del punteggio e quindi un miglioramento generale del quadro. Si può affermare con buona certezza che proprio il miglioramento riscontrato nella sintomatologia e nel controllo generale della patologia abbiano condotto ad una riduzione oltre le aspettative delle giornate di lavoro perse, diminuite in modo significativo, passando da poco meno di 15 a poco meno di 2. Si tratta di un risultato da non sottovalutare, sia rispetto alla percezione del paziente che alla prospettiva del datore di lavoro. Grazie al miglioramento riscontrato nei domini precedenti, non stupisce la riduzione nel consumo di risorse e servizi sanitari riscontrata nel dominio IV: i pazienti vanno incontro a una sensibile riduzione degli accessi in PS, ad ospedalizzazioni, alla terapia intensiva e ad esacerbazioni che richiedono trattamenti ospedalieri. Queste evidenze real-world sono di fondamentale importanza perché riguardano sia la sfera individuale che collettiva; infatti, da una parte, il paziente, grazie ad un miglioramento del quadro clinico, esprime una minore necessità di servizi sanitari urgenti, dall'altra, l'intero sistema sanitario, a livello locale e, in misura più generale, a livello nazionale, può percepire un alleggerimento del carico sanitario. In altre parole, dall'analisi emerge come, tra il baseline ed il follow-up, si abbia un sensibile miglioramento del quadro clinico dei pazienti, sempre all'interno di una condizione patologica persistente, tale da avere rivolti positivi sulla

vita quotidiana e sulla produttività del singolo. Il minore accesso ai servizi sanitari consente di liberare risorse per il SSN, a partire dalle singole realtà locali, e, anche di rendere disponibili posti letto, la cui importanza, soprattutto nelle aree intensive e sub-intensive, è stata tragicamente evidenziata nelle fasi più acute della pandemia da SARS-CoV-2. Nell'ambito di un generale miglioramento nei processi di gestione dei pazienti asmatici, il presente studio reca notevoli evidenze che possono far ipotizzare una sensibile riduzione del costo della patologia, che oggi assorbe circa l'1-2% del Fondo Sanitario Nazionale (FSN), soprattutto a causa dell'asma severo.⁷

CONCLUSIONI

L'asma severo riguarda decine di migliaia di pazienti in Italia ed è responsabile di un *burden* estremamente elevato per i pazienti e la società. Questo peso, che abbraccia vari aspetti della vita dei singoli e che concerne anche il consumo di risorse sanitarie pubbliche, è aggravato da una gestione troppo spesso non ottimale della patologia. Le cause risiedono soprattutto in una non completa adesione alle nuove linee guida internazionali, finalizzate al controllo della malattia, e in un ruolo poco attivo dei pazienti nella scelta consapevole delle opzioni di trattamento disponibili. Come dimostrato nella presente analisi real-world, una gestione ottimale della patologia, aderente a standard condivisi, focalizzata su un impiego appropriato delle terapie biologiche, oggi riconosciute come trattamento di prima linea, reca vantaggi importanti che, partendo da un miglioramento clinico dei pazienti, si ripercuotono su altri aspetti, dal grado di occupazione alla necessità di ricorrere a servizi sanitari. Emerge come attivare iniziative e buone pratiche mirate a controllare efficacemente l'asma severo sia di fondamentale importanza e rappresenti una condizione di urgenza per giovare ai pazienti e al SSN.

DISCLOSURE

Lo studio è stato condotto con il supporto di AstraZeneca.

BIBLIOGRAFIA

1. Asher MI, et al. *Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study*. *Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1569-1580.
2. Pelaia G, et al. *Targeted therapy in severe asthma today: focus on immunoglobulin E*. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Jun 29;11:1979-1987.
3. Costa E, et al. *Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study*. *Rev Saude Publica*. 2018 Apr 9;52:27.
4. Fletcher M, et al. *Patient reported burden of asthma on resource use and productivity across 11 countries in Europe*. *Adv Ther*. 2015 Apr;32(4):370-80.
5. Zafari Z, et al. *The projected economic and health burden of sub-optimal asthma control in Canada*. *Respir Med*. 2018 May;138:7-12.
6. Braido F, et al. *Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study*. *Respir Res*. 2016 May 14;17(1):51.
7. Canonica GW, et al. *Oral Corticosteroid sparing with biologics in severe asthma: A remark of the Severe Asthma Network in Italy (SANI)*. *World Allergy Organ J*. 2020 Sep 20;13(10):100464.
8. Lang DM. *Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity*. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Nov-Dec;36(6):418-24.
9. Hekking PW, et al. *The prevalence of severe refractory asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):896-902.
10. Larsson K, et al. *Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR)*. *Respir Res*. 2018 Jan 18;19(1):12.
11. von Bülow A, et al. *The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Nov-Dec;2(6):759-67.
12. Chung KF, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343-73.
13. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021*. <http://www.ginasthma.org>. Accesso: 2 Agosto 2022.
14. Paggiaro P, et al. *Overcoming Barriers to the Effective Management of Severe Asthma in Italy*. *J Asthma Allergy*. 2021 May 10;14:481-491.
15. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014*. <http://www.ginasthma.org/> Accesso: 2 Agosto 2022.
16. van Bragt JJMH, et al. *Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries*. *Eur Respir J*. 2020 Jan 9;55(1):1901163.
17. Heffler E, et al. *The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May-Jun;7(5):1462-1468.
18. Colombo GL, et al. *Risultati dello studio HERCULES: valutazione economica dell'impiego di risorse sanitarie e descrizione del profilo clinico del paziente con asma grave non controllato in Italia secondo dati di real-world*. *ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research*, vol. 15, pp. 63-78, 2020.
19. Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), American Thoracic Society. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/aqlq.php>. Accesso: 2 Agosto 2022.
20. David S, et al. *Forced Expiratory Volume*. 2021 Aug 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31082014.
21. Johnson JD, et al. *A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests*. *Am Fam Physician*. 2014 Mar 1;89(5):359-66. PMID: 24695507.
22. Ricciardolo FL, et al. *Utilizzo della misura di ossido nitrico nell'aria espirata: un update*. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2021;36:118-122.
23. Liesveld J, et al. *Eosinofilia*. *Manuale MSD - versione per i professionisti*, Jun. 2020. <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/ematologia-e-oncologia/disturbi-degli-eosinofili/eosinofilia#:~:text=Leosinofilia%20C3%A8%20definita%20da,in%20base%20al%20sospetto%20clinico>. Accesso: 2 Agosto 2022.
24. *Esami di laboratorio*. <https://www.ospedaleniguarda.it/esami-di-laboratorio/info/169/IgE-TOTALI-PRIST>. Accesso: 2 Agosto 2022.
25. Asthma Control Test (ACT), American Thoracic Society. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/act.php#:~:text=The%20scores%20range%20from%205,19%20indicates%20well%20controlled%20asthma>. Accesso: 2 Agosto 2022.
26. *Classificazione del controllo dell'asma*, *Manuale MSD - versione per i professionisti*. <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/multimedia/table/classificazione-del-controllo-dellasma>. Accesso: 2 Agosto 2022.
27. Asthma Control Questionnaire (ACQ), American Thoracic Society. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/acq.php>. Accesso: 2 Agosto 2022.
28. Ohta K, et al. *Visual analog scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan*. *J Asthma*. 2013 Jun;50(5):514-21.
29. Vaghi A. *La centralità dello Pneumologo nella gestione dell'asma grave*. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2020;35:228-235.
30. *Asma, quanto ci costi? Un nuovo punto di vista su come affrontare e gestire l'asma grave in europa*. Boston Scientific, 2015.
31. Rumi F, et al. *Sviluppo di raccomandazioni evidence based e requisiti necessari per la gestione dei pazienti affetti da asma grave*. *GIHTAD* (2022) 15:3.
32. Severe Asthma Network Italy (SANI). <http://www.sani-asma.org>. Accesso: 5 Agosto 2022.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it