

Impatto economico dell'asma severo in Italia: una valutazione delle potenziali riduzioni di spesa nei pazienti adulti con asma severo eosinofilico

A cura di

Mennini FS (*Coordinatore e Responsabile Scientifico*), **Scortichini M, Marcellusi A, Paoletti M, Tomino C, Sciattella P**

Background

L'asma è una malattia cronica delle vie aeree che colpisce circa 300 milioni di persone in tutto il mondo ¹. I sintomi sono altamente eterogenei, con le forme più gravi che hanno un impatto estremamente elevato sui pazienti, le loro famiglie e la società ². In Italia stime recenti mostrano una tendenza in aumento della prevalenza dell'asma, dal 7,3% nel 2014 al 9,1% nel 2019, con una prevalenza maggiore nelle donne (9,8%) rispetto agli uomini (8,3%) ³. L'asma grave è caratterizzato da infiammazione delle vie aeree, iperreattività e limitazione del flusso aereo, che a volte progredisce fino all'ostruzione ⁴. Secondo le raccomandazioni internazionali della *Global Initiative for Asthma* (GINA), l'asma grave identifica i casi di asma non controllato nonostante il trattamento con ICS-LABA ad alte dosi o di asma che peggiora quando il trattamento ad alte dosi diminuisce ⁵. Le linee guida dell'*American Thoracic Society* (ATS) e dell'*European Respiratory Society* (ERS) definiscono l'asma non controllato come malattia che presenta una delle seguenti condizioni: scarso controllo dei sintomi, frequenti riacutizzazioni gravi, riacutizzazioni gravi (ospedalizzazione) o limitazione del flusso aereo ⁶.

L'Associazione Italiana Allergologi e Immunologi Ospedalieri (AAIITO) riferisce che la prevalenza di asma grave è compresa tra il 5% e il 10% di tutti i pazienti asmatici in Italia. In uno studio condotto su dati del Registro Italiano Asma Grave (IRSA), l'asma è stato definito non controllato nel 62,2% dei pazienti con asma grave ^{7,8}, mentre un altro studio del Registro Italiano Asma Grave/non controllato (RIItA) ha riportato come l'asma fosse non controllato nel 39,4% dei pazienti gravi ⁹.

Il fenotipo eosinofilo dell'asma è uno dei tipi più rilevanti di asma grave. Gli eosinofili svolgono un ruolo nell'asma attraverso il rilascio di mediatori dell'infiammazione nei siti tissutali, causando danno epiteliale, iperreattività delle vie aeree, ipersecrezione di muco e rimodellamento delle vie aeree ¹⁰⁻¹². Nei pazienti con asma grave, l'infiammazione eosinofila può aumentare il rischio di malattia incontrollata, un maggiore declino della funzione polmonare e un più alto rischio di mortalità ¹³. L'asma eosinofilo aumenta il rischio di riacutizzazioni, di ricoveri ospedalieri e la necessità di dosi più elevate di OCS, con ripercussioni non solo sul paziente, ma anche sui costi sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale ^{14,15}. È stato inoltre dimostrato che l'uso frequente di OCS provoca effetti collaterali sia a breve che a lungo termine, con il rischio di esiti avversi per la salute correlati alla dose del trattamento ^{16,17}.

Uno studio dell'*International Severe Asthma Registry* (ISAR) su una coorte di pazienti con asma grave ha stimato che l'82% dei pazienti presentava un fenotipo eosinofilo, mentre in Italia diversi studi hanno rilevato che l'asma eosinofilo rappresenta il 50-60% dei casi di asma grave¹⁸⁻²⁰.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di quantificare il peso economico dell'asma in Italia implementando un modello di *Cost of Illness* (CoI) per stimare i costi diretti della malattia. Inoltre, è stata eseguita un'analisi di *Cost-consequence* sui dati di scenari futuri al fine di stimare il potenziale impatto economico di trattamenti in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazione, visite specialistiche e l'utilizzo di OCS nei pazienti con asma severo eosinofilo.

Materiale e metodi

Fonte dei dati

Questo studio è stato condotto utilizzando il Sistema Informativo Sanitario (SIS) per l'Italia nel suo complesso (60 milioni di abitanti) e per l'ASL Umbria 2 (380.000 abitanti); i dati erano disponibili per il periodo 2010 - 2018.

SIS italiano

Il SIS italiano registra tutte le dimissioni ospedaliere (DO), sia ordinarie che di *day-hospital* (DH), degli ospedali pubblici e convenzionati. Ogni scheda contiene, unitamente ad un codice anonimo specifico del paziente, le informazioni anagrafiche (età, sesso, residenza) e cliniche del paziente (diagnosi e procedure primarie e fino a cinque secondarie, *Diagnosis-Related Group* – DRG).

ASL Umbria2

L'ASL Umbria 2 raccoglie informazioni su ricoveri, prescrizioni di farmaci, prestazioni ambulatoriali ed esami di laboratorio per ogni paziente iscritto al registro di assistenza medica regionale (circa il 97% dei residenti). Ogni paziente è stato identificato nel SIS da un codice anonimo che ha consentito il collegamento deterministico tra i database.

Metodi

Analisi nazionale

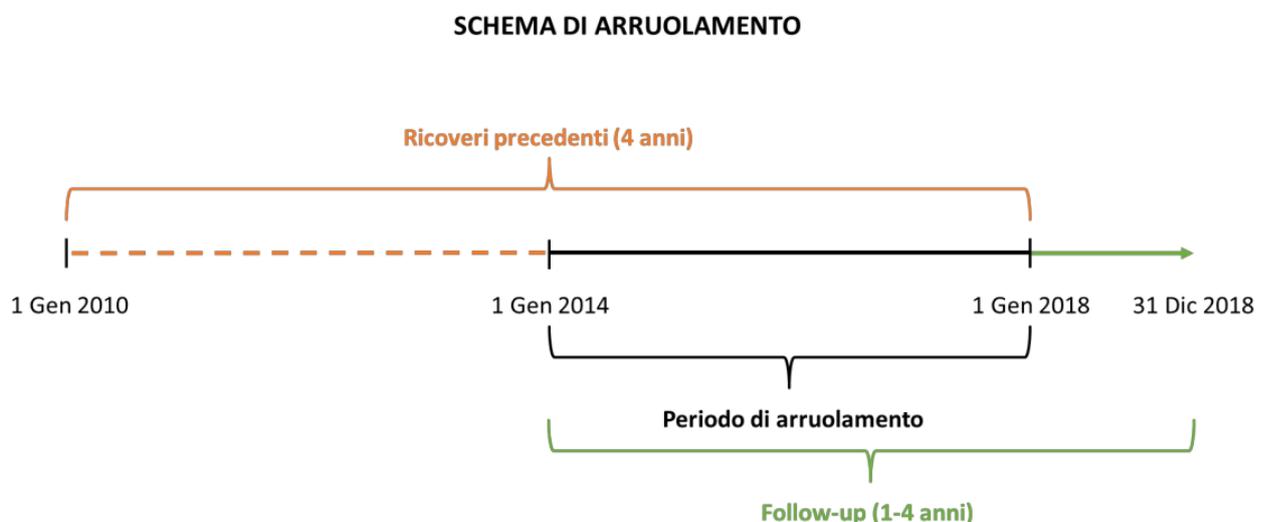
Le popolazioni in studio erano rappresentate da tutti i residenti in Italia ricoverati con diagnosi di asma.

I ricoveri per asma sono stati definiti dalla presenza di asma (ICD9CM 493.X) o asma eosinofilico (ICD9CM 518.3) nei campi di diagnosi primaria o secondaria. Il numero di pazienti, i ricoveri e il costo medio per paziente sono stati stimati per anno. Le stesse stime sono state ricavate considerando solo i ricoveri all'interno della *Major Diagnostic Category* "Malattie e Disturbi dell'Apparato Respiratorio" (MDC=4).

Analisi ASL Umbria2

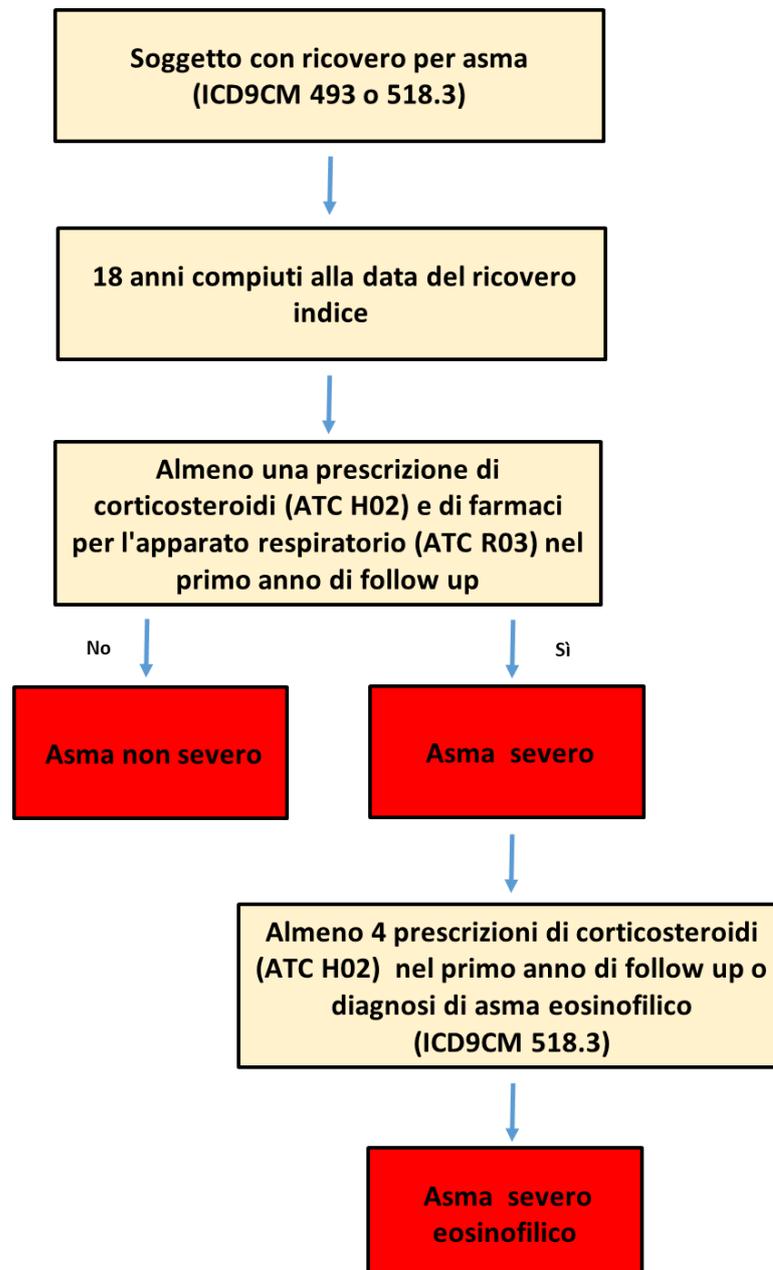
È stata costruita una coorte retrospettiva di soggetti con asma selezionando tutti i pazienti adulti (età 18+) con un ricovero per asma (medesima definizione utilizzata nell'analisi nazionale) nel periodo 2014-2017 (periodo di arruolamento). Per selezionare solo i casi "incidenti" abbiamo escluso tutti i soggetti con un ricovero per asma nel periodo 2010-2013. Se un paziente ha avuto più di un ricovero durante il periodo di arruolamento, solo il primo è stato selezionato come evento indice (Figura 1). Tutti i pazienti sono stati seguiti per un massimo di 4 anni, fino al 31 dicembre 2018. Collegando tutti i database disponibili per l'ASL Umbria 2 è stato possibile stimare il totale dei costi diretti dovuti a ricoveri, farmaci e visite ambulatoriali.

Figura 1 – Schema di arruolamento nell'analisi ASL Umbria2



I risultati sono stati stratificati per tipo di asma (moderato, severo, eosinofilico). Poiché il SIS non riporta se un paziente è affetto da asma moderato, severo o eosinofilico, per classificare i pazienti in queste categorie è stato sviluppato un algoritmo (Figura 2).

Figura 2 – Algoritmo per la classificazione dei pazienti asmatici moderati, severi o eosinofilici



Analisi cost-consequence

La distribuzione dei tipi di asma ricavata dall'analisi ASL Umbria 2 è stata utilizzata per estrapolare, a livello nazionale, il numero di pazienti con asma moderato, severo ed eosinofilico. Il costo medio specifico per tipo di asma stimato nell'analisi ASL Umbria 2 è stato applicato alle stime nazionali per ottenere la spesa nazionale per l'asma.

Per stimare l'impatto dei nuovi trattamenti sul peso economico dell'asma severo eosinofilico, sono state utilizzate le stime ottenute dalla letteratura per generare analisi di scenari futuri ²². L'impatto dell'innovazione terapeutica sull'utilizzo delle risorse sanitarie dei pazienti con asma severo eosinofilico è riportato in termini di numero di ricoveri ospedalieri, visite ambulatoriali e uso di OCS prima e dopo il trattamento.

In particolare, rispetto ai 12 mesi precedenti l'inizio del trattamento, durante il trattamento è stata osservata una riduzione in termini di visite ambulatoriali per asma (-2%) e ricoveri ospedalieri per asma (-79%) (Tabella 1). Per quanto riguarda invece l'utilizzo di corticosteroidi orali, è stata osservata una interruzione di utilizzo (riduzione pari al 100%) nel 43% dei casi, e una riduzione del dosaggio nel 7% dei casi sul totale dei pazienti che utilizzavano OCS prima del trattamento. Complessivamente, la riduzione media del dosaggio in mg di OCS era del 56% dopo il trattamento, per un tempo mediano di 9,8 mesi (Tabella 1). La riduzione stimata dei ricoveri ospedalieri è stata applicata nel modello ai soli ricoveri con MDC "Malattie e Disturbi dell'Apparato Respiratorio"; mentre la riduzione del dosaggio di OCS è stata considerata per i soli pazienti con prescrizioni di OCS. Queste stime sono state applicate all'utilizzo delle risorse a livello nazionale per ottenere l'impatto economico dei nuovi trattamenti sui costi dell'asma severo eosinofilico in Italia.

Tabella 1 – Impatto dell'innovazione terapeutica sull'utilizzo delle risorse sanitarie per l'asma severo eosinofilo

	Visite ambulatoriali per asma medie per paziente	Ricoveri ospedalieri per asma medi per paziente	Dosaggio OCS (mg)
12 mesi prima del trattamento	2,40	0,10	10,00
Dopo il trattamento	2,36	0,02	4,40
Variazione percentuale	-1,71%	-79,49%	-56,00%

Risultati

Analisi nazionale

Nel periodo 2010-2018, in media, ogni anno in Italia 33.559 pazienti hanno avuto almeno un ricovero ospedaliero per asma (36.320 ricoveri ospedalieri), con un costo medio annuo per paziente di 2.549 euro (Tabella 2). Durante il periodo di studio è stata osservata una forte riduzione sia del numero di pazienti che di ricoveri ospedalieri (-45,1% e -45,3%, rispettivamente), mentre il costo medio per paziente è aumentato (+40,0%). Le stesse tendenze sono state osservate considerando solo i ricoveri ospedalieri con MDC=4 (Tabella 2).

Tabella 2 – Pazienti, ricovero ospedaliero e costo medio per paziente per asma. Italia 2010-2018

Anno	Pazienti	Ricovero ospedaliero		Costo per paziente	
		Totale	MDC=4	Totale	MDC=4
2010	47.144	51.158	36.952	2.081 €	1.176 €
2011	41.246	44.606	31.146	2.214 €	1.179 €
2012	37.424	40.405	27.904	2.458 €	1.363 €
2013	34.155	36.937	25.243	2.621 €	1.459 €
2014	31.559	34.171	23.366	2.737 €	1.546 €
2015	29.285	31.596	21.779	2.748 €	1.540 €
2016	29.206	31.633	22.441	2.804 €	1.631 €
2017	26.143	28.370	19.104	2.853 €	1.590 €
2018	25.872	28.006	19.272	2.916 €	1.702 €
Media	33.559	36.320	25.245	2.549 €	1.430 €

Analisi ASL Umbria2

Nel 2014-2017 sono stati osservati 329 casi incidenti di asma, di questi 247 (75%) erano adulti (categoria di età 18+). 149 soggetti (45%) sono stati classificati come pazienti con asma grave. L'algoritmo ha assegnato 73 soggetti su 149 (22% del totale) al gruppo con asma severo eosinofilo. In media, per ogni paziente durante il follow-up il SSN ha sostenuto una spesa di 10.111 euro: i ricoveri ospedalieri hanno rappresentato il 66% di questa spesa (27% per l'evento indice, 39% per quelli successivi), seguiti dai farmaci (23 %) e visite ambulatoriali (11%, Tabella 3). Un paziente adulto costava in media € 12.540, la spesa era maggiore per i soggetti con asma grave (€ 15.359) e doppia rispetto alla media complessiva se si consideravano solo i pazienti con asma severo eosinofilo (€ 20.065).

Tabella 3 – Costo medio per paziente durante il follow-up. ASL Umbria2 2014-2018

	Soggetti	Farmaceutica	Specialistica	Ricoveri ospedalieri				Totale
				Ricovero indice		Altri		
				Totale	MDC=4	Totale	MDC=4	
Totale	329	2.338 €	1.065 €	2.747 €	54%	3.961 €	21%	10.112 €
Adulti	247	3.025 €	1.289 €	3.121 €	47%	5.105 €	20%	12.540 €
Severi	149	3.940 €	1.557 €	3.027 €	56%	6.835 €	21%	15.359 €
Severi Eosinofili	73	5.971 €	2.199 €	2.988 €	60%	8.907 €	24%	20.065 €

La quota di costo per tipo di risorsa è stata costante tra i gruppi ad eccezione della spesa per i farmaci, che è passata dal 23% nella popolazione complessiva al 30% nei pazienti severi eosinofili. La percentuale di spesa per ricoveri ospedalieri con MDC=4 era più alta nei pazienti con asma severo e asma severo eosinofilo (77% e 84%) rispetto alla popolazione adulta complessiva (67%).

Analisi cost-consequence

Nella Tabella 4 sono riportate le proiezioni dei pazienti a livello nazionale per tipologia di asma. L'analisi riporta 12.268 pazienti con asma grave ogni anno, con un costo totale a carico del SSN di 188,4 milioni di euro. I pazienti con asma severo eosinofilo sono 6.011, con un costo totale a carico del SSN pari a 120,6 milioni di euro (Tabella 4).

Tabella – 4 Costi nazionali stimati per tipologia di paziente

	Soggetti	Farmaceutica	Specialistica	Ricoveri ospedalieri		Totale
				MDC=4	Altri	
Totale	33.559	€ 78.460.942	€ 35.740.335	€ 77.695.461	€ 147.418.311	€ 339.315.049
Adulti	20.337	€ 61.519.425	€ 26.214.393	€ 50.595.812	€ 116.696.350	€ 255.025.980
Severi	12.268	€ 48.336.191	€ 19.101.383	€ 38.404.821	€ 82.582.873	€ 188.425.269
Severi eosinofili	6.011	€ 35.888.877	€ 13.217.156	€ 23.624.269	€ 47.870.989	€ 120.601.292

I risultati dell'analisi di scenario sono riportati nella Tabella 5: l'implementazione di innovazioni terapeutiche comporterebbe una riduzione annua della spesa a carico del SSN di € 31,2 milioni nel trattamento dell'asma grave (-17%). Considerando solo l'asma severo eosinofilo, la riduzione ammonterebbe a €19,3 milioni, -16% rispetto alla stima di *Cost of Illness* 2018.

Tabella 5 – Analisi risultati cost-consequence

		Soggetti	Farmaceutica	Specialistica	Ricoveri ospedalieri MDC=4	Altriricoveri ospedalieri	Totale
Asma grave	CoI 2018	12.268	€ 48.336.191	€ 19.101.383	€ 38.404.821	€ 82.582.873	€ 188.425.269
	Scenario	12.268	€ 47.917.575	€ 18.774.864	€ 7.877.912	€ 82.582.873	€ 157.153.224
	<i>Cost-consequence</i>		-€ 418.616	-€ 326.519	-€ 30.526.909	€ 0	-€ 31.272.045
Asma severo eosinofilo	CoI 2018	6.011	€ 35.888.877	€ 13.217.156	€ 23.624.269	€ 47.870.989	€ 120.601.292
	Scenario	6.011	€ 35.548.009	€ 12.991.222	€ 4.846.004	€ 47.870.989	€ 101.256.224
	<i>Cost-consequence</i>		-€ 340.868	-€ 225.934	-€ 18.778.265	€ 0	-€ 19.345.068

Discussione

Lo scopo di questo studio è stato quello di quantificare il peso economico dell'asma in Italia implementando un modello di *Cost of Illness* (CoI) per stimare i costi diretti della malattia. A nostra conoscenza questo è il primo studio che utilizza dati *real-world* per stimare il peso economico dell'asma in Italia. Lo studio SIRIO del 2007 ha stimato l'impatto economico dell'asma in Italia su una coorte di pazienti selezionati dai centri di pneumologia, con un costo stimato per paziente durante un follow-up di 1 anno di € 1.177²³. Uno studio che stima l'onere economico dell'asma negli Stati Uniti dal 2008 al 2013 ha riportato un costo medico incrementale annuo per persona dell'asma di \$ 3.266, per un totale di 50 miliardi di dollari di costi medici²⁴. È stata condotta un'analisi di *cost-consequence* per stimare il potenziale impatto economico di trattamenti in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazione, visite specialistiche e utilizzo di OCS in pazienti con asma severo eosinofilo: pochi studi si sono concentrati sulla proiezione dei costi correlati all'asma a carico del SSN in futuro, con risultati inconcludenti^{25,26}.

Alcuni presupposti e limiti devono essere riconosciuti. Mentre la stima della prevalenza dell'asma in Italia si basa su un dataset nazionale, abbiamo ipotizzato che l'ASL Umbria2 sia rappresentativa dell'Italia in termini di percorsi terapeutici e distribuzione dei pazienti. In secondo luogo, l'algoritmo per la classificazione dell'asma grave ed eosinofilo non è mai stato testato prima: purtroppo, i dati sulla conta degli eosinofili non erano disponibili e la diagnosi di asma eosinofilo al ricovero ospedaliero si è dimostrata fortemente sottostimata in Italia. Il protocollo di analisi ed i criteri di selezione sono stati rivisti e approvati da un team di medici esperti.

Conclusioni

Questo studio offre una caratterizzazione completa del peso economico dell'asma e dell'asma severo in Italia. Le prove prodotte in questo documento in termini di efficacia di trattamenti selezionati che riducono potenzialmente l'onere economico dell'asma possono informare i decisori sulle politiche future in modo che possa prendere una decisione informata basata sull'analisi del mondo reale. L'analisi di *cost-consequence* evidenzia come avere a disposizione trattamenti che, per la loro efficacia, siano in grado di ridurre i ricoveri, le visite specialistiche e l'utilizzo di OCS nei pazienti con asma severo eosinofilo generi un impatto positivo sia in termini di miglioramento della salute dei pazienti con asma sia in termini di riduzione dei costi diretti sanitari.

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results*. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2019).
2. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S. & Beasley, R. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 59 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x> (2004).
3. Cricelli, C. *et al. Impatto epidemiologico delle cronicità in Medicina Generale*. www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf.
4. National Asthma Education. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* **120**, (2007).
5. GINA. Global Initiative for Asthma – GINA What’s new in GINA 2021? Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Ginasthma.org* (2021).
6. Chung, K. F. *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal* **43**, (2014).
7. Micheletto, C. *et al.* Severe asthma in adolescents and adults: A national, multicenter registry in real life. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* **50**, (2018).
8. Bilò, M. B. *et al.* Severe asthma management in the era of biologics: Insights of the italian registry on severe asthma (irsa). *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* **53**, (2021).
9. Maio, S. *et al.* RIItA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **73**, (2018).
10. Nagata, M., Nakagome, K. & Soma, T. Mechanisms of eosinophilic inflammation. *Asia Pacific Allergy* **10**, (2020).
11. Melo, R. C. N. & Weller, P. F. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *Journal of Leukocyte Biology* vol. 104 Preprint at <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR1217-476R> (2018).
12. Busse, W. W. (William W.) & Holgate, S. T. *Asthma and rhinitis*. (Blackwell Science, 2000).
13. Price, D. *et al.* Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *Journal of Asthma and Allergy* **9**, (2016).
14. de Groot, J. C., Brinke, A. ten & Bel, E. H. D. Management of the patient with eosinophilic asthma: A new era begins. *ERJ Open Research* vol. 1 Preprint at <https://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015> (2015).

15. Loftus, P. A. & Wise, S. K. Epidemiology and economic burden of asthma. *International Forum of Allergy and Rhinology* vol. 5 Preprint at <https://doi.org/10.1002/alr.21547> (2015).
16. Price, D. B. *et al.* Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: Long-term observational study. *Journal of Asthma and Allergy* **11**, (2018).
17. Sullivan, P. W., Ghushchyan, V. H., Globe, G. & Schatz, M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **141**, (2018).
18. Perez-de-Llano, L. *et al.* Characterization of Eosinophilic and Non-Eosinophilic Severe Asthma Phenotypes and Proportion of Patients with These Phenotypes in the International Severe Asthma Registry (ISAR). in (2020). doi:10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_meetingabstracts.a4525.
19. Maio, S., Baldacci, S., Cecchi, L. & Viegi, G. The severe asthma registries: A way to better know and fight the disease. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* vol. 53 Preprint at <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.203> (2021).
20. Heaney, L. G. *et al.* Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. in *Chest* vol. 160 (2021).
21. Wilson, E. B. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *J Am Stat Assoc* **22**, (1927).
22. Menzella, F. *et al.* Characterization of Italian severe uncontrolled Asthmatic Patients Key features when receiving Benralizumab in a real-life setting: the observational retrospective ANANKE study. *Respiratory Research* **23**, (2022).
23. Dal Negro, R. W. *et al.* Costs of asthma in Italy: Results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respiratory Medicine* **101**, (2007).
24. Nurmagambetov, T., Kuwahara, R. & Garbe, P. The economic burden of asthma in the United States, 2008-2013. *Ann Am Thorac Soc* **15**, (2018).
25. Azzano, P., Dufresne, É., Poder, T. & Bégin, P. Economic considerations on the usage of biologics in the allergy clinic. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 76 Preprint at <https://doi.org/10.1111/all.14494> (2021).
26. Reibman, J. *et al.* Clinical and economic burden of severe asthma among US patients treated with biologic therapies. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* **127**, (2021).