

Ridefinire la gestione dell'asma grave secondo l'approccio della value based healthcare

Redefining the management of severe asthma according to the value-based healthcare approach

Andrea Silenzi*, Flavia Kheiraoui**, Vittoria Colamesta**, Emanuela Maria Frisicale**, Dario Sacchini***, Carlo Favaretti*

Abstract

Severe Asthma represents an important burden for patients and healthcare systems, regardless of the setting or the geographic area considered. Severe asthma is associated with significantly more symptoms than those experienced by people living with a mild or moderate form of asthma, meaning frequent exacerbations and significant limitations on lung function and quality of life. It is essential to improve the diagnosis and treatment of patients with severe asthma, to optimize their health and to fully assess the impact and benefit of the different management approaches, in relation to the severity of the clinical condition presented at population level and the real health need of the single patient affected. Globally, Value based Healthcare represents a possible strategy to transform

healthcare systems by shaping new services on the specific health need/condition, improving the allocation of resources according to the population needs and creating a new stewardship-based culture among professionals.

Note degli autori e ringraziamenti

Il progetto “*Gestione dell’Asma Grave secondo l’approccio della Value Based Healthcare*” è stato promosso da AstraZeneca e realizzato da V.I.H.T.A.L.I., spin-off dell’Università Cattolica del Sacro Cuore.

Gli autori ringraziano la guida e il contributo dei professionisti che hanno fatto parte del Tavolo di Esperti avendo beneficiato delle loro conoscenze e competenze in tutti i momenti di condivisione previsti dalle fasi progettuali.

Il Tavolo di Esperti “*Gestione dell’Asma Grave secondo l’approccio della Value Based Healthcare*” è stato composto da:

- Claudio Cricelli, *Presidente Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)*
- Raffaele Landolfi, *Direttore Area Vascolare - Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Professore Ordinario di Medicina Interna e Direttore scientifico IPSE Center*
- Francesca Moccia, *Vicesegretario Generale di Cittadinanzattiva*
- Stefano Nardini, *Presidente Società Italiana di Pneumologia (SIP/IRS)*
- Ottavio Narracci, *Direttore Generale dell’ASL di Lecce*
- Pierluigi Paggiaro, *Professore Ordinario di Malattie dell’Apparato Respiratorio, Università di Pisa*
- Rodolfo Rollo, *Direttore Sanitario dell’ASL di Lecce*

* Centro di Ricerca e Studi sulla Leadership in Medicina, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

** Istituto di Sanità Pubblica – Sezione di Igiene, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

*** Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Silenzi, MD, MPH, PhD

Centro di Ricerca e Studi sulla Leadership in Medicina, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

e-mail: andrea.silenzi@unicatt.it

Indice

1. Razionale e obiettivi.
2. La gestione delle cronicità in Italia: l'esempio dell'asma grave e delle malattie croniche respiratorie.
Flavia Kheiraoui Carlo Favaretti
3. Inquadramento dell'asma grave:
 - a) epidemiologia e fattori di rischio
 - b) diagnosi e stadiazione*Vittoria Colamesta*
4. Analisi dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'asma grave e direzioni future nell'ottica della medicina personalizzata:
 - a) Trattamento aggiunto in base al fenotipo
 - Terapia biologica con Anti-IL5
 - Terapia biologica con Anti-IgE*Vittoria Colamesta*
5. Attuale organizzazione dei centri di riferimento in Italia per la gestione dei pazienti affetti da asma grave e possibili prospettive nell'ottica della medicina basata sul valore (*Value Based Healthcare*):
 - a) Concetti e definizioni
 - b) Modelli organizzativi in atto per la gestione dell'asma grave e prospettive future*Emanuela M. Frisicale Andrea Silenzi*
6. Inquadramento del valore personale del paziente e dei professionisti sanitari nel trattamento dell'asma grave in età adulta: la prospettiva della value based medicine ed i risvolti bioetici.
La Value-Based Medicine (VBM)
La VBM: il dibattito bioetico
VBM e valore personale nel trattamento dell'asma grave (AG)
Andrea Silenzi Dario Sacchini
7. Analisi etica della gestione del paziente affetto da asma grave.
Dario Sacchini
8. Prospettive e messaggi chiave per gli attori del sistema sanitario.
9. Bibliografia.

1. Razionale e obiettivi

L'Asma Grave (AG) rappresenta un onere importante per l'assistenza sanitaria, indipendentemente dal setting considerato o dall'area geografica. Risulta fondamentale e necessario migliorare la diagnosi e il trattamento dei pazienti affetti da AG, ottimizzarne l'assistenza sanitaria e valutare pienamente l'impatto e il beneficio dei diversi approcci di gestione, in rapporto alla severità del quadro clinico presentato nonché del reale bisogno di salute del paziente che ne è affetto.

Sulla base di tali premesse, il progetto "Ridefinire la gestione dell'Asma Grave secondo l'approccio della Value Based Healthcare" si è posto come obiettivo principale lo sviluppo di un "position paper" teso a:

- studiare nell'ottica della Value based Medicine i processi che attraversano l'ideale percorso di gestione dell'AG, proponendosi di analizzare la ricaduta in termini di triplice "valore" (allocativo, tecnico-professionale e personale) con un'attenzione particolare alle possibili soluzioni per aumentare l'aderenza alle terapie e facilitare l'accesso dei pazienti ai percorsi integrati di cura;

- diffondere l'applicazione della Medicina di Popolazione (*Population Medicine*) orientata al valore (*Better Value Healthcare*) da parte dei clinici in modo da poter esercitare, in prima persona, un'efficace governance dell'innovazione tecnologica e farmaceutica e, nel contempo, individuare le migliori soluzioni per una corretta allocazione delle risorse finanziarie;
- aumentare la consapevolezza di tutti gli stakeholder sull'impatto della patologia e sulle sue implicazioni per il sistema sanitario, mediante l'attivazione di un tavolo *multi-stakeholder* ed il coinvolgimento strutturato di *key opinion leader* di rilievo nazionale.

L'esito di tale processo di condivisione e riflessione è descritto di seguito.

2. La gestione delle cronicità in Italia: l'esempio delle malattie croniche respiratorie

Il crescente invecchiamento della popolazione e l'elevato impatto sulla spesa sanitaria dell'assistenza ai pazienti

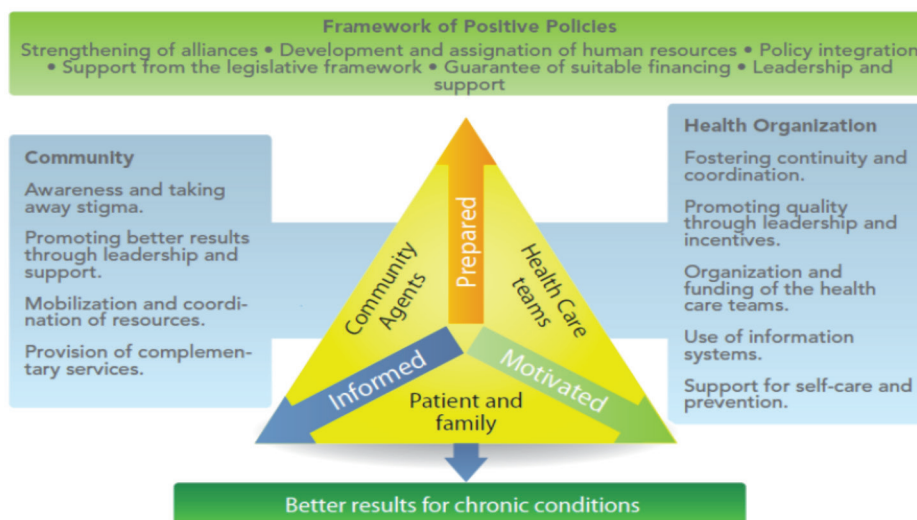
cronici sono questioni importanti per i governi nazionali e le organizzazioni locali [1]. La maggior parte dei Paesi sta promuovendo politiche, in alcuni casi indirizzate all'implementazione di specifici programmi quadro di livello nazionale, per affrontare le cronicità al fine di prendersi cura efficacemente dei pazienti affetti da patologie cronic-degenerative. In generale, i programmi sono basati su componenti specifiche proprie dell'*integrated care* quali l'integrazione di risorse tra ospedale e territorio, il supporto per promuovere la prevenzione e i corretti stili di vita, una corretta autogestione da parte del paziente/caregiver, la riprogettazione del sistema di presa in carico, i sistemi di supporto alle decisioni, le piattaforme informatiche/digitali capaci di trasformare il dato in informazione clinica rilevante [2]. Tra queste componenti, l'empowerment e l'engagement del paziente, ovvero l'autogestione della malattia, è considerato un fattore essenziale del trattamento della malattia cronica [3] perché ha un impatto significativo sulla qualità della vita quotidiana dei pazienti, sul loro benessere fisico e mentale, sulla loro partecipazione attiva all'autosufficienza monitoraggio e / o processi decisionali, migliorando le conoscenze e le capacità dei pazienti. Il *Chronic Care Model* (CCM) e l'*Innovative Care and Chronic Conditions Model* (ICCC) sono esempi di approcci proattivi alla gestione della malattia che mirano a gestire le condizioni croniche in modo più appropriato, ricercando maggiore efficacia e minori costi [4]. In Italia, il recente Piano Nazionale della Cronicità [5], approvato nel 2016 dopo un lavoro di profonda condivisione con Istituzioni, professionisti e pazienti, ha definito la cornice programmatica della gestione delle principali malattie croniche utilizzando proprio le dimensioni del modello ICCC.

L'asma è una malattia cronica delle vie aeree che ha un forte impatto sui pazienti, sulle loro famiglie e sulla società

[6]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che siano circa 235 milioni le persone affette da asma in tutto il mondo [7]. Secondo l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) l'asma è stata nel 2012 la settima causa di morte in Italia [8]. I dati di ospedalizzazione italiani hanno riportato, nel 2013, 618.052 dimissioni con diagnosi principale riferita alle malattie del sistema respiratorio (8% degli scarichi totali) (349.185 nei maschi e 268.867 nelle femmine) [9]. La malattia impone, inoltre, un alto impatto socioeconomico attraverso la perdita di produttività dei pazienti. Il costo totale dell'asma è significativo e si calcola abbia raggiunto l'importo di 33,9 miliardi di euro in Europa nel 2011, con 19,5 miliardi di euro per i costi diretti e 14,4 miliardi di euro per i costi indiretti [10]. In Italia, lo studio *SIRIO* (*Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes*) ha esaminato un campione di 485 pazienti con asma e ha stimato il costo totale di 1.177,40 € per paziente all'anno nel 2007 [11]. Più recentemente, uno studio europeo ha rilevato che il costo medio annuo, a livello europeo, di un paziente asmatico è di 1.583 euro e che la quota più importante dei costi sociali è rappresentata dai costi indiretti [12]. Tra i costi diretti sanitari, l'incidenza maggiore si registra per i farmaci (20% dei costi sociali), seguiti dalle prestazioni ambulatoriali (8,2%) e dai ricoveri (7,6%). Come segnalato da Jommi (2017), un aspetto molto interessante confermato da questo studio è che i costi aumentano sensibilmente per i pazienti con asma non controllato passando da 509 a 2.281 euro [13].

Alla luce di ciò, negli ultimi anni particolare attenzione è stata posta nella segmentazione delle coorti di persone affette da asma secondo un gradiente di gravità al fine di creare pattern omogenei per bisogno di salute e specifiche necessità assistenziali (cfr. capitolo 2). Ciò permette, anche nel caso dell'asma, di disegnare strategie di prioritizzazione di inter-

Figura 1 – Il modello “Innovative Care and Chronic Conditions (ICCC)”



Fonte: Grover A et al. An Overview of Chronic Disease Models: A Systematic Literature Review. *Glob J Health Sci.* 2015 Mar; 7(2): 210–227.

vento che permettano di lavorare per identificare in modo tempestivo ed appropriato i pazienti idonei ad una presa in carico ad alto impatto terapeutico/assistenziale come, ad esempio, i pazienti affetti da asma grave. Tutto ciò mette in relazione diversi attori del sistema salute richiedendo al decisore di disegnare modelli sempre più integrati in cui, dal momento della diagnosi e dell'identificazione, ogni tassello risulti ben definito garantendo al paziente un percorso chiaro e coerente con il proprio bisogno. Per garantire efficacia di impatto i modelli integrati devono operare secondo un'ottica di popolazione più che sull'analisi delle performance delle singole organizzazioni/professionisti. Pneumologia e Medicina Generale sono due nodi fondamentali di questa rete che, tuttavia, deve non solo includere ogni soggetto potenzialmente utile al miglioramento degli esiti di salute, bensì anche promuovere una cultura professionale improntata alla moderna *Medicina di Popolazione* e agli strumenti del *Population Health Management*.

Box 1 – Medicina di popolazione e *Population Health Management*

La **Medicina di Popolazione** è una strategia che unisce le peculiarità della medicina clinica e di sanità pubblica con lo scopo di migliorare la salute di una popolazione nel suo insieme. I suoi obiettivi sono di migliorare i risultati di salute fisica/mentale ed il benessere delle persone nonché la riduzione delle disuguaglianze che occorrono all'interno della popolazione. Prevede azioni per fronteggiare lo scadimento della salute attraverso una specifica attenzione ai determinanti di salute, lavorando con comunità e organizzazioni sociosanitarie.

Il ***Population Health Management*** è una tecnica operativa che migliora la salute della popolazione attraverso la pianificazione sociosanitaria basata sul dato epidemiologico e sociodemografico e la fornitura di servizi assistenziali tarati sullo specifico bisogno di salute. Include la segmentazione e stratificazione della popolazione per coorti omogenee di bisogno assistenziale e la modellizzazione di impatto per identificare localmente le persone «a rischio» al fine di disegnare e definire specifici interventi per i) prevenire la malattia, ii) supportare le persone affette da patologie e iii) ridurre le variazioni ingiustificate negli esiti di salute.

Tra le strategie utili per la riorganizzazione dei servizi sanitari deputati al trattamento delle persone affette da asma grave sembra importante ricordare quelle improntate all'analisi sistematica degli esiti di salute attraverso la promozione di reti cliniche e percorsi integrati per specifica patologia/bisogno di salute. Raccogliere dati e divulgare in modo trasparente informazioni sugli esiti permette di diminuire le variazioni ingiustificate e le disuguaglianze nell'assistenza, realtà che, nelle malattie croniche respiratorie, sono di notevole importanza [14].

Nell'ultimo decennio il concetto di misurazione siste-

matica degli esiti di salute per il singolo paziente è stato uno dei cardini dell'arrivo in sanità delle teorie del valore del Prof. Michael E. Porter (*value based healthcare*) che, attraverso il rapporto analitico tra risultati di salute per la specifica condizione/problema di salute e costi (diretti e indiretti) sostenuti per ottenerli prospetta soluzioni trasformatrici per migliorare le performance assistenziali e, soprattutto, l'esperienza vissuta dal paziente [15]. Tale approccio, secondo la più attenta declinazione europea attenta ai modelli universalistici, mira a guidare la trasformazione dei servizi sanitari nel rispetto del rapporto tra sostenibilità degli stessi e permeabilità rapida ed equa all'innovazione, mettendo al centro della programmazione ed erogazione dei servizi ciò che impatta sulla salute/vita del paziente [16,17].

Lavorare avendo come scopo il valore inteso come il grado di miglioramento degli esiti di salute dei pazienti affetti da asma grave per ogni € investito, ha i seguenti vantaggi nell'ottica della trasformazione dei servizi sanitari:

- gli esiti di salute sono le informazioni più importanti e care per i pazienti (*accountability*);
- gli esiti di salute sono il risultato più immediato e tangibile del successo di medici/professionisti e delle organizzazioni sanitarie;
- l'analisi degli esiti di salute guida l'evoluzione sanitaria verso le reti cliniche integrate e strutturate ospedale-territorio, promuove la multi-professionalità e l'innovazione;
- l'analisi degli esiti di salute è la base per realizzare il superamento del pagamento per prestazione e passare a pagamenti per completo ciclo di assistenza (*bundled payment*);
- l'analisi degli esiti di salute favorisce il disinvestimento da attività e prestazioni di basso valore favorendo la riallocazione di risorse verso attività ad alto valore e la promozione dell'innovazione.

3. Inquadramento dell'asma grave: epidemiologia e fattori di rischio, diagnosi e stadiazione

L'asma è una “*malattia eterogenea, caratterizzata generalmente da infiammazione cronica delle vie aeree. È definita da una storia di sintomi respiratori quali respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse che variano nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso espiratorio*” [18].

Sulla base del trattamento farmacologico che è necessario somministrare per il controllo della patologia si distinguono:

- asma lieve: asma ben controllato con la sola terapia al bisogno o con un trattamento regolare di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a basso dosaggio, antagonisti dei recettori dei leucotrieni o cromoni
- asma moderato: asma ben controllato con ICS/ β_2 -agonista a lunga durata d'azione (LABA) a basso dosaggio
- asma grave: asma che necessita di ICS/LABA ad alti dosaggi per evitare che diventi o rimanga non controllato

nonostante questo dosaggio.

In aggiunta alla classificazione soprariportata, in particolari condizioni/situazioni o sottogruppi di popolazioni per ottimizzare la gestione dell'asma può essere necessario modificare l'approccio classico (es. broncocostrizione indotta dall'esercizio –EIB–, asma occupazionale, ipersensibilità all'aspirina/malattia respiratoria riacutizzata da aspirina, asma grave) [18].

Nel 2009 un panel di esperti ha proposto una definizione di asma grave che comprende tre gruppi con differenti messaggi e sfide da un punto di vista di Sanità Pubblica [19]:

- asma grave non trattato, a causa di una mancata diagnosi o disponibilità di terapia,
- asma grave difficile da trattare per mancata aderenza alla terapia, trattamento inappropriato o non idoneo, fattori ambientali scatenanti o comorbidità,
- asma grave resistente al trattamento, compresi i casi nei quali il controllo della patologia non viene raggiunto nonostante il più alto livello di trattamento raccomandato o i casi in cui il controllo viene ottenuto soltanto con il più alto livello di terapia raccomandato.

Nel 2011 la Innovative Medicine Initiative (IMI) ha pubblicato un documento di consensus internazionale in cui ha indicato come è bene distinguere tra “asma difficile” e “asma grave refrattario”. Il termine di “asma difficile” è stato riservato ai pazienti che non riescono ad ottenere un buon controllo dalla patologia nonostante alti livelli di trattamento a causa di: scarsa aderenza alla terapia, fattori psicosociali, persistente esposizione ambientali ad allergeni o sostanze tossiche, presenza di comorbidità non trattate o trattate in modo non idoneo. L'espressione di “asma grave refrattaria”, invece, è stata tenuta per i pazienti che non riescono ad ottenere un buon controllo della malattia nonostante siano state escluse diagnosi alternative, adeguatamente trattate tutte le comorbidità, rimossi tutti i possibili fattori scatenanti ed è stata valutata accuratamente anche l'aderenza alla terapia [20].

Nel 2014 La European Respiratory Society (ERS) e l'American Thoracic Society (ATS) Task Force hanno definito come asma grave, in pazienti con età ≥ 6 anni, l'asma che nell'anno precedente ha richiesto, secondo il documento GINA (una strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma), alti livelli di trattamento (LABA/ICS ad alti dosaggi o anti-leucotrieni/teofillina) o, per la metà o più del tempo nell'anno precedente, ha richiesto terapia con corticosteroidi orali per evitare che l'asma diventi o rimanga “non controllato” nonostante la terapia [21].

Analogamente alle linee-guida ERS/ATS, un più recente *position statement* della Canadian Thoracic Society (CTS) ha definito come asma grave l'asma che ha richiesto nell'anno precedente alte dosi di ICS e un secondo farmaco in aggiunta o per la quale, per la metà del tempo nell'anno precedente, è stata somministrata una terapia con corticosteroidi per via sistemica [22].

Le linee guida ERS/ATS e le più recenti linee guida CTS hanno definito l'asma “non controllato” se sussiste almeno una delle seguenti condizioni [21,22]:

- scarso controllo dei sintomi: punteggio > 1.5 al Questionario per il Controllo dell'asma (ACQ) o punteggio < 20 al Test del controllo dell'asma (ACT)
- frequenti riacutizzazioni moderate: 2 o più cicli di terapia con corticosteroidi per via sistemica (della durata di almeno 3 giorni) nell'anno precedente
- riacutizzazioni gravi: almeno un'ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva o necessità di ventilazione meccanica per l'asma
- limitazione al flusso aereo: dopo somministrazione di broncodilatatore (*short-acting* o *long-acting*) riscontro di FEV1 (Volume Espiratorio Massimo nel primo Secondo) $< 80\%$ del valore predetto con un rapporto FEV1/FVC (capacità vitale forzata) minore del limite inferiore della norma.

Epidemiologia e fattori di rischio

Epidemiologia

In Europa circa 30 milioni di bambini e adulti con meno di 45 anni d'età sono affetti da asma. Nella maggior parte dei Paesi europei la prevalenza, e forse l'incidenza, dell'asma è aumentata in modo considerevole dal 1950 al 2000, per poi stabilizzarsi nell'ultima decade, almeno nell'Europa occidentale. Il Regno Unito e l'Irlanda hanno tra i più alti tassi di asma nel mondo [23].

In Italia, recenti stime mostrano un aumento della prevalenza dell'asma dal 2012 (6.5%) al 2016 (8.1%) con valori maggiori nelle donne rispetto agli uomini mentre il rapporto si inverte in età avanzata [24]. Sulla base della definizione data dall'IMI, un recente studio condotto in Olanda ha stimato una prevalenza di “asma grave refrattaria” alla terapia pari al 3.6% degli asmatici (ovvero 10.4 pazienti ogni 100.000 abitanti) e una prevalenza di “asma difficile” da controllare pari al 17.4% di tutta la popolazione affetta da asma [25].

Un precedente studio trasversale condotto in Danimarca ha classificato, sulla base del trattamento prescritto, con asma grave 8.1% dei pazienti asmatici e nei pazienti con asma grave è risultato più frequente uno scarso controllo della patologia (prescrizioni di prednisolone, accessi in Pronto Soccorso, ospedalizzazioni, eccessivo uso di β_2 -agonisti short-acting – SABA-) [26].

In Italia è stato creato un registro dell'asma grave – rete SANI (Severe Asthma Network – Italy) con l'obiettivo di creare un network di centri di eccellenza nella cura dell'asma grave per realizzare un osservatorio per il monitoraggio della patologia e identificare i pazienti eleggibili per i trattamenti biologici, ottimizzare la terapia e monitorare l'aderenza alla terapia stessa¹.

¹ Severe Asthma Network – Italy (SANI). Disponibile al sito: <http://www.sani-asma.org/> (ultimo accesso in data 14.12.2018).

In Italia è anche disponibile un Registro Nazionale Asma Grave, nato dalla collaborazione tra Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e l'Associazione Allergologi e Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO).

I primi dati, analizzati su una coorte di 493 pazienti provenienti da 27 centri diversi, arruolati tra il 2011 ed il 2014, hanno mostrato che gran parte dei pazienti con asma grave/non controllato hanno l'asma allergica e che più della metà di essi nei dodici mesi precedenti ha avuto una riacutizzazione, il 9.7% ha avuto un accesso in Pronto Soccorso e il 7.3% è stato ospedalizzato [27].

Fattori di rischio

L'asma grave è una patologia eterogenea che può avere diverse presentazioni cliniche, caratteristiche fisiopatologiche, meccanismi patogenetici e esiti. Alla luce di questa definizione, per una maggiore comprensione dei meccanismi alla base della malattia, sono stati definiti sottogruppi o cluster di pazienti chiamati "fenotipi" dell'asma [18].

Così come risulta difficile classificare in modo preciso ed univoco l'asma grave, altrettanto complicato è la classificazione dei fenotipi, poiché i cluster dei pazienti possono essere identificati secondo diversi aspetti della malattia. Storicamente, i fenotipi dell'asma grave sono [28,19]:

1. l'asma fatale;
2. l'asma quasi fatale (NFA);
3. la brittle asma;
4. l'asma catameniale;
5. l'asma indotta da aspirina.

Nell'asma grave sono stati, inoltre, identificati due fondamentali classi di endotipi (endotipi indotti da cellule TH2 ed endotipi indipendenti dalle cellule TH) e tre principali determinanti dei fenotipi: allergia (asma allergico o asma non allergico), età di insorgenza (precoce o tardiva) e tipo prevalente di infiammazione (eosinofila o neutrofila) [30].

La fenotipizzazione integra caratteristiche biologiche e cliniche, da quelle molecolari, cellulari, morfologiche, funzionali a quelle orientate al paziente, con l'obiettivo di migliorare la terapia [21]. Nei diversi fenotipi di asma possono essere coinvolti differenti meccanismi fisiopatologici, che possono essere caratterizzati da specifici marcatori (ad esempio immunoglobuline E (IgE) nel siero, eosinofili o neutrofilii nell'espettorato, eosinofili nel sangue periferico, ossido nitrico espirato -FeNO-) e da una risposta differente alle emergenti terapie mirate. È quindi fondamentale individuare i biomarcatori target al fine di identificare i pazienti che potrebbero rispondere a queste terapie, che sono costose, più invasive e non hanno un noto profilo di sicurezza a lungo termine [22].

I fenotipi dell'asma grave sono, inoltre, correlati a fattori genetici, durata della malattia, riacutizzazioni, rinosinusite e caratteristiche infiammatorie. L'asma che ha un esordio

nella prima infanzia è caratterizzato da una sensibilizzazione allergene-specifica, una storia familiare positiva e da specifici fattori genetici. L'asma grave ad esordio tardivo, invece, è spesso associato al sesso femminile e ad una riduzione della funzione polmonare. Può, inoltre, essere associata ad ipereosinofilia, alla presenza di polipi nasali, all'ipersensibilità all'aspirina/malattia respiratoria riacutizzata da aspirina, ad infezioni del tratto respiratorio ed esposizioni professionali. Anche l'obesità è associata allo sviluppo di asma grave sia in età infantile che adulta e il suo impatto può variare a seconda dell'età di insorgenza e della presenza di malattie allergiche. Inoltre, il fumo di tabacco, l'inquinamento ambientale e la sensibilizzazione a funghi come l'*Aspergillus* possono essere considerati come fattori di rischio per l'asma grave.

Infine, anche le comorbidità (rinosinusite, malattia da reflusso gastro-esofageo, infezioni respiratorie ricorrenti, apnee ostruttive nel sonno) possono contribuire ad un aumento delle riacutizzazioni [21].

Diagnosi e stadiazione

La diagnosi di asma si basa su "*anamnesi strutturata alla ricerca di episodi passati di "fischi" avvertiti durante il respiro, di tosse e/o di mancanza di respiro, in particolare se tali sintomi sono variabili in rapporto alla stagione o se sono associati a una familiarità per atopia. Il sospetto di asma generati dalla anamnesi devono obbligatoriamente essere confermati con test obiettivi (spirometria, test di broncoprovocazione con metacolina, monitoraggio del PEF, misurazione dell'ossido nitrico nell'aria espirata (FeNO)²*".

La gravità dell'asma viene stabilita sulla base del livello di terapia che è necessario somministrare per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni. È pertanto una valutazione di tipo retrospettivo che viene effettuata soltanto dopo che il paziente ha assunto un trattamento di controllo per alcuni mesi ed è stato realizzato anche un tentativo di riduzione (*step down*) della terapia con l'obiettivo ultimo di raggiungere il livello di trattamento minimo efficace [18]. In caso di mancato raggiungimento di un buon controllo della sintomatologia respiratoria e/o di riacutizzazioni, nonostante il trattamento regolare con dosi medio-alte di farmaci inalatori, prima di porre una diagnosi di asma grave, anche attraverso la raccolta di dati oggettivi, è opportuno indagare i seguenti fattori:

- valutare la tecnica inalatoria;
- valutare l'aderenza alla terapia prescritta;
- confermare la diagnosi di asma e/o prendere in considerazione diagnosi alternative;
- rimuovere possibili fattori di rischio;
- controllare e gestire le comorbidità.

² NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Guideline. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. Novembre 2017. Disponibili al sito: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80> (ultimo accesso in data 14.12.2018)

I motivi più comuni di mancato controllo dell'asma sono un uso non corretto dell'inalatore e una scarsa aderenza alla terapia prescritta. È bene, infatti, valutare la tecnica inalatoria osservando il paziente mentre usa il suo inalatore. Inoltre, un intervento mirato a favorire l'aderenza alla terapia prendendo in considerazione tutti gli aspetti del problema può favorire la *compliance* al trattamento e migliorare la prognosi. È importante valutare attentamente la diagnosi di asma grave poiché nel 15-20% dei sospetti casi di asma grave la diagnosi non viene confermata. Prima di confermare la diagnosi di asma grave andrebbero prese in considerazione diagnosi alternative o fattori contribuenti, quali disfunzione delle vie aeree superiori, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) concomitante, infezioni respiratorie ricorrenti [18]. In Italia, infatti, un recente studio ha stimato circa il 12% dei pazienti con BPCO ha anche una registrazione di diagnosi di asma [31].

Nel sospetto di asma grave vanno effettuate indagini sull'esposizione ambientale a sostanze irritanti/tossiche (ad esempio fumo di sigaretta) e questi fattori scatenanti se possibile, andrebbero rimossi.

Infine, la presenza di comorbidità, quali sinusite cronica, obesità, malattia da reflusso gastro-esofageo, apnee ostruttive nel sonno, disturbi psichiatrici (ansia e depressione), può contribuire ad aumentare la gravità complessiva del paziente portando ad un peggioramento del controllo dell'asma e può complicare la diagnosi [18].

Nella **Figura 3**, tratta dalle linee guida della Canadian Thoracic Society (CTS) del 2017, è stato sintetizzato l'approccio da adottare in caso di sospetto di asma grave non controllato [22].

È di fondamentale importanza, quindi, in considerazione del rilevante *burden* della malattia, identificare correttamente i pazienti affetti da asma e monitorare attentamente il controllo della patologia e, in particolare, nell'asma grave.

Per l'inquadramento l'asma grave richiede, una valutazione sia della sintomatologia che della funzionalità respiratoria e, una volta poi focalizzata correttamente la problematica, sarà necessario effettuare rivalutazioni periodiche, a distanza più o meno ravvicinate a seconda della gravità o della problematicità della situazione [29].

Come per tutte le malattie croniche, anche per l'asma, e in modo particolare per l'asma grave, per l'individuazione dei pazienti affetti un ruolo cruciale e centrale può essere svolto dal Medico di Medicina Generale (MMG) che si avvarrà quando necessario del supporto dello specialista (pneumologo, allergologo, immunologo) in un'ottica di continuità assistenziale e collaborazione multidisciplinare. Nel caso di esordio acuto, però, la prima interfaccia del paziente potrebbe essere rappresentata anche dal medico di Pronto Soccorso che prenderà inizialmente in carico il paziente. Qualora la patologia rimanga di difficile gestione, potrebbe essere necessario, inoltre, ricorrere al contributo di ulteriori specialisti per un'ulteriore attenta valutazione delle comorbidità, diagnosi alternative o fattori scatenanti. [29, 32, 33].

Oltre che per l'individuazione, anche per la gestione e il controllo dell'asma grave, in collaborazione con lo specialista, il MMG svolge un ruolo fondamentale. Uno studio multicentrico condotto in Spagna e in Italia nel setting della Medicina Generale ha valutato, attraverso il questionario ACT, il controllo dell'asma in una popolazione di pazienti che affrisce al MMG per motivi legati alla patologia (rinnovo della prescrizione dei farmaci o peggioramento della sintomatologia). Lo studio, oltre a dimostrare che l'utilizzo sistematico dell'ACT facilita il MMG nella gestione dell'asma, ha documentato che i pazienti che si sono recati dal MMG per un semplice rinnovo della prescrizione dei farmaci presentavano un più elevato livello di controllo della malattia, che l'età avanzata, la gravità dell'asma e l'abitudine al fumo rappresentano dei fattori che possono influenzare il controllo e che il MMG è intervenuto modificando o aumentando il livello di terapia farmacologica nel 67.8% dei casi, rivalutando il corretto utilizzo della terapia, programmando visite ambulatoriali o richiedendo visite specialistiche. Inoltre, lo studio ha evidenziato che uno scarso controllo è associato ad una maggiore morbilità, peggiore qualità della vita e maggior consumo di risorse sanitarie oltre ad un aumentato rischio di perdere giorni lavorativi [35].

La diagnosi di asma grave ha un impatto importante sulla vita dei pazienti e su quella dei loro familiari. Una *survey* condotta nel 2015 in cinque Paesi europei (Regno Unito, Germania, Francia, Spagna, Italia) su 869 persone affette da asma grave, dai 18 anni d'età in su, ha mostrato che [35]:

- circa il 30% delle persone si sono sentite depresse nel mese precedente;
- circa il 40% degli intervistati ha menzionato una sensazione di ansia;
- nel 71% dei pazienti l'asma grave ha influenzato la loro vita settimanalmente;
- circa il 30% dei pazienti ha avuto difficoltà ad incontrare amici o familiari a causa della sintomatologia asmatica;
- il 50% ha dichiarato di non poter praticare sport o attività fisica a causa della malattia;
- circa il 25% degli intervistati ha dovuto cambiare posizione lavorativa o licenziarsi a causa dei sintomi dell'asma grave.

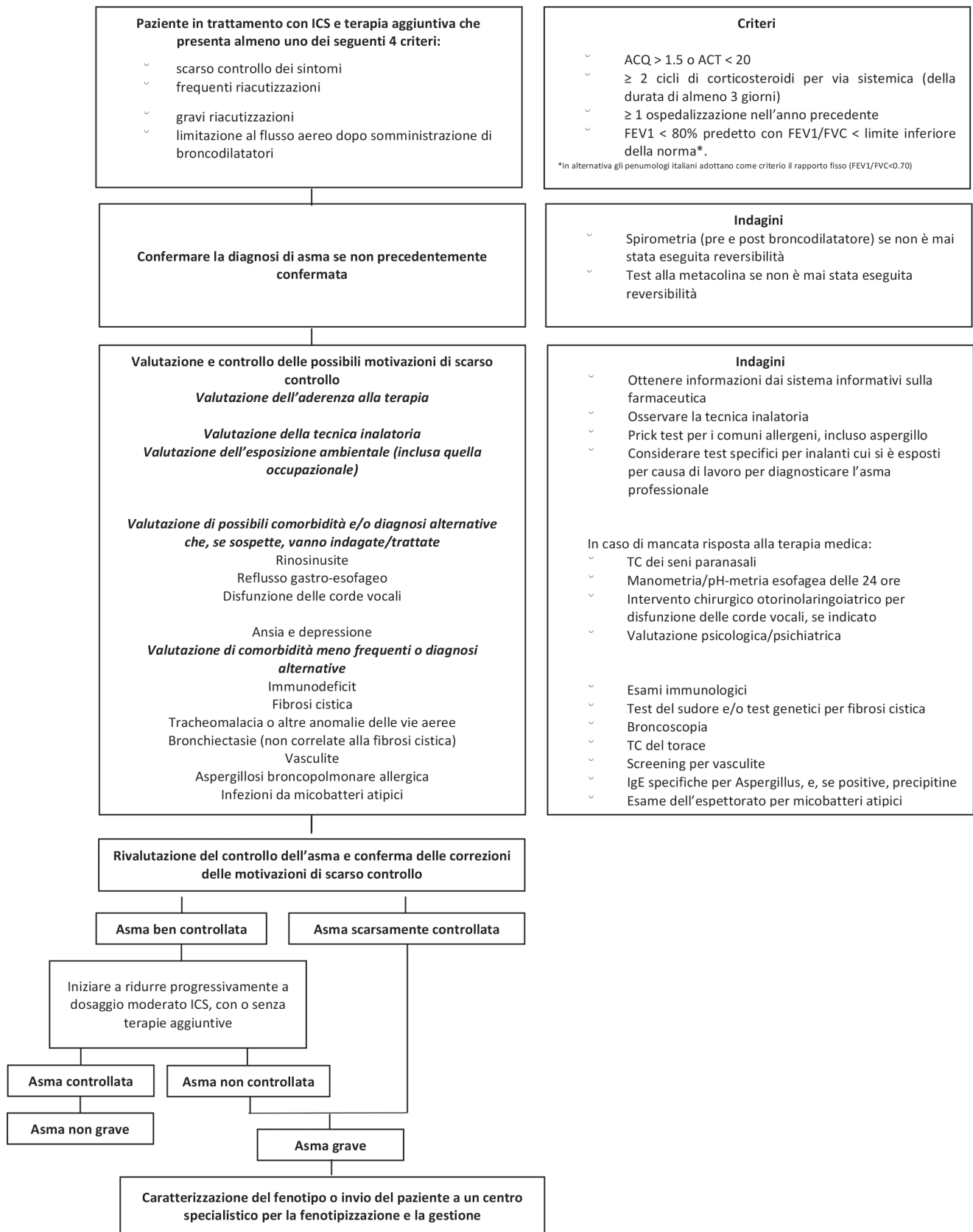
In breve

L'asma grave, in pazienti con età ≥ 6 anni, è definito come asma che nell'anno precedente ha richiesto, secondo il documento GINA (una strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma), alti livelli di trattamento (LABA/ICS ad alti dosaggi o anti-leucotrieni/teofilina) o, per la metà o più del tempo nell'anno precedente, ha richiesto terapia con corticosteroidi orali per evitare che l'asma diventi o rimanga "non controllato" nonostante la terapia.

L'asma grave è una patologia eterogenea che può avere diverse presentazioni cliniche, caratteristiche fisiopatologiche, meccanismi patogenetici e esiti.

Alla luce dell'importante impatto epidemiologico, clini-

Figura 3 - Approccio da adottare in caso di sospetto di asma grave non controllato (tratto dal position statement della Canadian Thoracic Society) [22].



co, economico e sociale di tale malattia, risulta fondamentale individuare e gestire correttamente i pazienti affetti da tale patologia.

4. Analisi dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'asma grave e direzioni future nell'ottica della medicina personalizzata

Gli obiettivi a lungo termine della gestione dell'asma indicati nel documento di strategia globale GINA (Global Initiative for Asthma) sono il raggiungimento di un buon controllo della sintomatologia respiratoria, il mantenimento di normali livelli di attività e la minimizzazione del rischio futuro di riacutizzazioni, di limitazione al flusso aereo e di effetti collaterali [18].

Nella gestione dell'asma è importante identificare e condividere con il singolo paziente gli obiettivi riguardo la patologia e il trattamento da intraprendere, tenendo in considerazione, oltre alle caratteristiche e del fenotipo del paziente, anche le preferenze culturali/personali del paziente stesso e gli aspetti pratici (es. tecnica inalatoria, aderenza alla terapia e costi per il paziente) che possono predire una probabile risposta al trattamento.

Una gestione ottimale dell'asma, difatti, prevede una stretta collaborazione tra il paziente affetto da asma e il medico curante [18].

Il ciclo della gestione dell'asma basato sul controllo presume, sia per il trattamento farmacologico che non farmacologico, una sequenza continua di valutazione, trattamento e rivalutazione della risposta del paziente. La gestione della terapia dell'asma basata sul controllo trova il suo razionale

sulla dimostrazione del miglioramento della prognosi dell'asma dopo l'introduzione di linee guida e strategie di gestione basate sul controllo. Per i pazienti con asma grave o di difficile controllo, inoltre, possono essere prese in considerazione, come strategie alternative di gestione, la terapia basata sull'espettorato e sulla concentrazione della frazione di ossido nitrico espirato (FeNO) [18].

I trattamenti farmacologici disponibili per la terapia dell'asma possono essere raggruppati in tre categorie principali:

1. **farmaci di controllo**: sono utilizzati per il trattamento di mantenimento e riducono l'infiammazione delle vie aeree, le riacutizzazioni, il declino della funzionalità polmonare e controllano i sintomi;
2. **farmaci d'emergenza** (al bisogno): vengono impiegati in caso di sintomi improvvisi, peggioramento dell'asma, riacutizzazioni e nella prevenzione del broncospasmo indotto dall'esercizio fisico;
3. **terapia aggiuntive per pazienti con asma grave**: sono usati in caso di persistenza di sintomi e/o riacutizzazioni nonostante la terapia massimale dei farmaci di controllo e il trattamento dei fattori di rischio identificati.

Nella **Tabella 1** è riportato l'approccio a step alla terapia farmacologica dell'asma del documento di strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma (GINA), che dovrà essere adattato ad ogni paziente secondo il ciclo continuo di valutazione, trattamento e rivalutazione con l'obiettivo di controllare i sintomi e ridurre i rischi futuri (riacutizzazioni e declino della funzionalità respiratoria) [18].

Tabella 1 - Approccio alla terapia farmacologica dell'asma riportato nel documento GINA [16].

	TERAPIA DI CONTROLLO DI PRIMA SCELTA	ALTRE OPZIONI DI TERAPIA DI CONTROLLO	FARMACO D'EMERGENZA (AL BISOGNO)
STEP 1	Nessuna terapia	Considerare ICS a basso dosaggio	SABA
STEP 2	ICS a basso dosaggio	LTRA Teofillina a basso dosaggio*	
STEP 3	ICS a basso dosaggio/ LABA**	ICS a dosaggio medio-alto ICS basso dosaggio + LTRA (o + teofillina*)	
STEP 4	ICS a dosaggio medio-alto/LABA	Terapia aggiuntiva con: tiotropio# ICS a dosaggio alto + LTRA (o + teofillina*)	
STEP 5	Terapia aggiuntiva con: tiotropio# anti-IgE IL-5*	Terapia aggiuntiva con corticosteroidi orali a basso dosaggio	

ICS: corticosteroidi per via inalatoria

LTRA: Antagonisti recettoriali dei leucotrieni

LABA: β 2-agonisti long-acting

SABA: β 2-agonisti short-acting

Anti-IgE: anti-Immunoglobuline E

Anti IL-5: anti-Interleuchina-5

*: non per i bambini sotto i 12 anni di età

** : per i bambini 6-11 anni è preferibile una dose moderata di corticosteroidi inalatori

#: con inalatori "mist"; non per i bambini sotto i 12 anni d'età

L'asma grave è una malattia eterogenea che può avere diversi quadri clinici e differenti caratteristiche patogenetiche e comprende più fenotipi come, ad esempio, l'asma grave allergica ad insorgenza precoce, l'asma non atopica steroide dipendente ad insorgenza tardiva con ostruzione fissa delle vie aeree, donne adulte obese con asma ad insorgenza tardiva. Nonostante l'eterogeneità dell'asma grave, sono pochi i casi del tutto resistenti ai corticosteroidi e, pertanto, gli ICS rimangono la base della terapia su cui costruire la strategia terapeutica con l'integrazione delle seguenti opzioni [18]:

- ottimizzazione della dose di ICS/LABA
- utilizzo dei corticosteroidi orali
- utilizzo di farmaci aggiuntivi senza fenotipizzazione (tiotropio, teofillina, antagonista dei recettori dei leucotrieni)
- trattamento in base all'espettorato
- trattamento aggiuntivo in base al fenotipo (anti-IgE, anti-IL5, antagonista dei recettori dei leucotrieni nei pazienti sensibili all'aspirina)
- interventi non farmacologici (termoplastica bronchiale).

In riferimento alla terapia aggiuntiva con corticosteroidi orali è doveroso segnalare che, nonostante risulti efficace in alcuni pazienti con asma grave [18], non è scevra di importanti effetti collaterali, oltre ad essere associata ad un significativo aumento dei costi.

Il frequente ricorso, infatti, alla terapia con corticosteroidi orali determina un utilizzo dose-correlato delle risorse sanitarie tre volte superiore [36]. È infatti riportato in letteratura un costo annuo incrementale, rispetto ai pazienti che non utilizzano corticosteroidi orali, che va dai \$ 5.700 in pazienti che prendono basse dosi (<7,5 mg/die) a \$ 29.000 di chi assume dosi elevate (> 15 mg/die) [37].

Inoltre, la terapia di mantenimento con corticosteroidi per via orale in pazienti con asma grave è associata ad un aumentato rischio di sviluppare: infezioni, complicanze cardiovascolari, gastrointestinali, ossee, oculari, metaboliche e psichiche [38].

Gli eventi avversi più comunemente segnalati come associati alla terapia con corticosteroidi a lungo termine sono: ipertensione (prevalenza >30%), frattura ossea (21%-30%), cataratta (1% -3%), nausea, vomito e altri disturbi gastrointestinali (1%-5%), disturbi metabolici (aumento di peso, iperglicemia e diabete di tipo 2) [36]. L'insorgenza di possibili effetti collaterali legati alla terapia con corticosteroidi orali è, di conseguenza, associata anche ad un aumento medio dei costi sanitari totali aggiustati (\$25,168 versus \$21,882) [39].

I pazienti dovrebbero, pertanto, essere informati dei possibili effetti collaterali [18] e il ricorso a questa terapia dovrebbe essere preso in considerazione soltanto qualora le altre opzioni terapeutiche disponibili non risultino efficaci.

L'identificazione di nuove efficaci strategie terapeutiche personalizzate sulla base del fenotipo contribuisce a ridurre il ricorso alla terapia di mantenimento con corticosteroidi orali.

Trattamento aggiuntivo in base al fenotipo

Terapia biologica con Anti-IgE

- Omalizumab

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale murino umanizzato che si lega con alta affinità alle IgE, che svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'asma allergica. La terapia con omalizumab è indicata nei pazienti di età ≥ 6 anni con asma moderata o grave persistente che hanno anche un test cutaneo o una reattività in vitro positivi ad un aeroallergene perenne e che presentano sintomi non adeguatamente controllati dalla terapia con ICS. L'omalizumab viene somministrato per via sottocutanea ogni 2-4 settimane, a seconda dei livelli di IgE rilevati prima dell'inizio della terapia e a seconda del peso corporeo.

Omalizumab, in aggiunta alla terapia con ICS, è risultato efficace nel ridurre in modo significativo le riacutizzazioni, comprese quelle che richiederebbero l'ospedalizzazione, nei pazienti di età ≥ 6 anni con asma allergica da moderata a grave. La terapia con omalizumab porta, inoltre, a un significativo miglioramento della sintomatologia e della qualità della vita in pazienti con asma da moderata a grave. L'aggiunta di omalizumab alla terapia di controllo porta ad una riduzione del ricorso al trattamento d'emergenza con SABA e alla terapia con cicli di corticosteroidi per os.

Omalizumab, in generale, è molto ben tollerato anche se è opportuno monitorare accuratamente il paziente per almeno 2 ore dopo le prime tre somministrazioni e per circa 30 minuti dopo le successive. Come tutti i farmaci biologici anche l'omalizumab è particolarmente costoso, per cui è necessario individuare a priori i pazienti che hanno maggiore probabilità di risposta. I predittori di risposta, ad oggi noti, sono: una storia di frequenti riacutizzazioni e la conta degli eosinofili nel sangue ≥ 260 -300 cellule/ μ L [22].

Terapia biologica con Anti-IL5

L'IL-5 svolge un ruolo fondamentale nel processo di reclutamento, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili nell'asma allergico e non allergico [30].

I corticosteroidi, sebbene siano efficaci nel ridurre l'infiammazione eosinofila, non riescono a controllare in modo efficace questa infiammazione in un sottogruppo di pazienti con asma grave.

Recentemente, per migliorare il controllo dell'asma in questa tipologia di pazienti sono stati sviluppati nuovi farmaci che hanno come bersaglio l'IL-5 e il suo recettore (IL-5R). Questa classe di farmaci è risultata efficace in pazienti adulti (≥ 18 anni d'età) con asma grave eosinofilo non controllato e con una storia di riacutizzazioni [22].

I farmaci attualmente disponibili sono: mepolizumab, reslizumab e benralizumab. Una metanalisi del 2017 non ha

dimostrata alcuna evidente superiorità tra i farmaci [22, 39]. Tuttavia, recentemente un confronto indiretto tra i farmaci ha dimostrato che il mepolizumab è risultato più efficace nel ridurre le riacutizzazioni e nel controllo dell'asma nei pazienti con una conta di eosinofili ≥ 400 cellule/ μL rispetto a benralizumab ed a reslizumab. Lo studio ha, inoltre, evidenziato che benralizumab è più efficace nel migliorare la funzionalità polmonare rispetto a reslizumab in pazienti con una conta di eosinofili ≥ 400 cellule/ μL [40].

Ad oggi, in Italia, tali farmaci sono soggetti a prescrizione medica limitativa:

- mepolizumab e benralizumab \rightarrow fornibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti del SSN o accreditati allo stesso (pneumologo, allergologo, immunologo) [41, 42]
- reslizumab \rightarrow utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili [43].

- Mepolizumab

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega con alta affinità all'IL-5 umana. In tal modo è in grado di inibire la trasduzione del segnale di IL-5 e, quindi, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Attualmente è indicato, per via sottocutanea (100 mg), come terapia aggiuntiva nei pazienti con asma grave eosinofilo che non sono adeguatamente controllati da alte dosi di ICS e una terapia aggiuntiva (ad esempio LABA) e che hanno la conta di eosinofili nel sangue ≥ 150 cellule/ μL all'inizio del trattamento o ≥ 300 cellule/ μL nell'anno precedente [22].

Negli studi clinici, mepolizumab è risultato efficace nel ridurre il numero di riacutizzazioni nei pazienti con asma grave eosinofilo e una storia di frequenti riacutizzazioni [44, 45].

Inoltre, è stato documentato dopo la somministrazione di mepolizumab un miglioramento della qualità della vita correlata all'asma misurata con il questionario AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) [44, 22] e con il questionario SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) [46, 22].

Con mepolizumab, inoltre, è stata dimostrata una significativa riduzione della dose di corticosteroidi orali del 50% nei pazienti asmatici dipendenti da corticosteroidi con eosinofilia periferica persistente [47, 22].

Per quel che riguarda la funzionalità polmonare, è stato documentato un miglioramento del FEV1 o VEMS (Volume Espiratorio Massimo nel I Secondo) di circa 100 mL nei pazienti a cui è stato somministrato mepolizumab rispetto al placebo [46, 22].

Negli studi clinici gli eventi avversi maggiormente riscontrati in corso di terapia con mepolizumab, seppur non in modo significativamente differente rispetto al gruppo placebo, sono stati la rinosinusite (12-29%) e l'emicrania (20-24%) [46, 22].

Una recente revisione sistematica e meta-analisi Cochrane ha evidenziato che il trattamento con mepolizumab porta

ad una riduzione delle riacutizzazioni e un miglioramento della qualità della vita, senza effetti collaterali significativi, in pazienti con asma grave eosinofilo [48].

La cessazione della terapia con mepolizumab è stato associato ad un incremento degli eosinofili nel sangue e ad un aumento del numero di riacutizzazioni rispetto al periodo di trattamento. La durata della terapia con mepolizumab deve essere rivalutata, almeno con cadenza annuale, sulla base della gravità e del controllo della malattia [44, 22].

- Reslizumab

Reslizumab è un anticorpo monoclonale che si lega specificatamente all'IL-5 bloccando la sua attività biologica. Pertanto, di conseguenza, riduce la sopravvivenza e l'attività degli eosinofili [49].

Reslizumab si può somministrare per via endovenosa ogni 4 settimane al dosaggio di 3 mg/Kg come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con asma grave eosinofilo non adeguatamente controllato da ICS a dosaggio medio-alto e da altra terapia aggiuntiva (es. LABA) e che hanno una conta di eosinofili ≥ 400 cellule/ μL all'inizio del trattamento [22].

Reslizumab è risultato efficace nel ridurre il numero di riacutizzazioni nei pazienti con le suddette caratteristiche e che hanno presentato nell'anno precedente l'inizio della terapia almeno un episodio di riacutizzazione [50, 22].

Gli effetti collaterali maggiormente segnalati nei trial clinici, seppur senza differenze significative tra trattamento e placebo, sono stati: infezioni delle vie aeree superiori, nasofaringite, sinusite, emicrania. Sono stati, inoltre, riportate due reazioni di anafilassi [51, 22].

Una recente meta-analisi ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia con reslizumab comparata al placebo e ha dimostrato che il trattamento con reslizumab riduce il numero di riacutizzazioni, determina un aumento del FEV1 e un miglioramento del controllo della malattia (riduzione dello score del questionario ACQ- Asthma Control Questionnaire) in assenza di eventi avversi significativi [52].

- Benralizumab

Benralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che, diversamente da mepolizumab e reslizumab, si lega alla catena α del recettore dell'IL-5 espresso sugli eosinofili e sui basofili, portando ad una loro apoptosi, e questo legame inibisce l'attivazione e la proliferazione degli eosinofili mediata dall'IL-5. Benralizumab si lega al recettore dell'IL-5 espresso sulla superficie di eosinofili e dei basofili attraverso un meccanismo di citotossicità mediata da cellule dipendenti da anticorpo che determina, quindi, una riduzione dell'infiammazione eosinofila [53].

Benralizumab è indicato come trattamento aggiuntivo nei pazienti con asma grave eosinofilo non controllato da alte dosi di ICS più una terapia aggiuntiva [22]. La dose raccomandata di benralizumab è 30 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 8 settimane [54]. Nei trial clinici benralizumab è risultato

efficace nel ridurre il tasso di riacutizzazioni, il tempo alla prima riacutizzazione e il tasso di riacutizzazioni che necessitano di accessi in Pronto Soccorso o ospedalizzazione nei pazienti con asma grave eosinofilo e con una storia di riacutizzazioni nell'anno precedente la terapia con benralizumab nonostante la terapia con ICS a dosaggio medio-alto più LABA. È stato, inoltre, riscontrato un miglioramento della qualità della vita correlata all'asma misurata con i questionari AQLQ e ACQ [55, 56, 57, 22].

Inoltre, è stato documentato che il benralizumab riduce in modo significativo la dose di corticosteroidi assunti per os. Si è, infatti, dimostrata una riduzione mediana del 75% della dose giornaliera di corticosteroidi orali, rispetto al basale, dopo 28 settimane dall'inizio della terapia rispetto ad una riduzione mediana del 25% riportata nel placebo. La probabilità di una riduzione del dosaggio di corticosteroidi orali è risultata essere 4 volte più alta dopo la terapia con benralizumab rispetto al placebo e circa la metà dei pazienti che al basale assumevano una dose di prednisone $\leq 12,5$ mg al giorno ha interrotto completamente la terapia con corticosteroidi orali alla fine dello studio [57, 22].

Dal punto di vista funzionale, nei trial clinici di fase III è stato dimostrato che benralizumab ha migliorato il FEV1 pre-broncodilatatore di 100-160 mL rispetto al placebo [55, 56, 22].

Tra gli eventi avversi segnalati, i più frequenti sono stati peggioramento dell'asma (13% nel gruppo trattato con benralizumab e 19% nel gruppo di controllo) e nasofaringite (12% sia nel gruppo d'intervento che in quello di controllo) [56].

In breve

I corticosteroidi, insieme ad altre opzioni integrative di terapia (LABA, corticosteroidi orali, tiotropio, teofillina, antagonista dei recettori dei leucotrieni, anti-IgE, anti-IL5, termoplastica bronchiale) rimangono il fondamento della terapia dell'asma grave.

I corticosteroidi, sebbene siano efficaci nel ridurre l'infiammazione eosinofila, non riescono a controllare in modo efficace questa infiammazione in un sottogruppo di pazienti con asma grave. Per migliorare il controllo dell'asma e nell'ottica della medicina personalizzata, in questa tipologia di pazienti recentemente sono stati sviluppati nuovi farmaci che hanno come bersaglio l'IL-5 e il suo recettore. Questa classe di farmaci è risultata efficace in pazienti adulti (≥ 18 anni d'età) con asma grave eosinofilo non controllato e con una storia di riacutizzazioni.

5 Attuale organizzazione dei centri di riferimento per l'asma grave in Italia e possibili prospettive nell'ottica della medicina basata sul valore (*Value based Healthcare*).

Concetti e definizioni

Oggi il termine valore è diventato centrale in sanità. Il valore può essere moralmente definito come *“la considera-*

zione in cui è tenuto qualcosa rispetto alla sua reale o presunta utilità o importanza”. Tale approccio è, quindi, comprensibilmente diffuso in ambito sanitario, basti pensare a slogan del tipo *“diamo valore alla centralità del paziente”* o *“diamo valore alla trasparenza e alla responsabilità”* [58].

Riferendoci al suo significato di natura economica, invece, il valore è stato definito dal Dizionario di Economia Sanitaria come *“l'importo massimo che un individuo o un gruppo è disposto a pagare per un determinato bene o servizio piuttosto che farne a meno”* che introduce anche il concetto di valore marginale, definito come *“il massimo che un individuo è disposto a pagare per un incremento (margine) del beneficio”*.

Nella sanità italiana, come nella maggior parte dei Paesi con sistemi sanitari evoluti che mirano a garantire servizi sanitari completi alla cittadinanza, i bisogni e la domanda di salute sono in espansione; i desideri e le preferenze dei singoli pazienti si riferiscono a una dimensione intima e personale che fa del valore un terreno mutevole dove la cultura, la pressione sociale e il sentire comune hanno un'influenza diretta e ben riconoscibile. [59] La necessità di trovare nuove e migliori modalità di transizione dalla misurazione della qualità dei servizi e dell'attività per volumi verso il valore e la misurazione dei risultati di salute sta spingendo pazienti, medici, decisori e tutti i portatori di interesse a un cambio di paradigma e a prestare maggiore attenzione ad aspetti finora considerati collaterali. [59, 60]

Il concetto di valore in sanità, descritto nel 2010 da Porter [61] quale *“risultato di salute conseguito per dollaro speso”*, esprime una definizione che riporta in primo piano (ovvero al numeratore) l'obiettivo primario delle organizzazioni sanitarie, ovvero i risultati di salute conseguiti, legandoli indissolubilmente alle risorse investite per conseguirli (denominatore). L'ottica di Porter richiama al miglioramento continuo dell'assistenza, con un particolare riguardo alla struttura ed alle organizzazioni, definendo nei fatti il processo di miglioramento continuo della performance di provider che s'impegnano per distinguersi all'interno del sistema sanitario finendo per porsi quali potenziali elementi di un mutuo benchmark *“tra pari”* ma al di fuori della media. I parametri di efficacia ed efficienza dei processi erogativi sottostanti il paradigma del valore di Kaplan e Porter sono necessari, ma non sufficienti, a guidare i *policy-maker* in valutazioni macro di costo-efficacia nell'impiego delle risorse [62]. Valutano i risultati di salute e la dimensione personale in modo approfondito ma, per un'immediata applicazione nella sanità italiana, mancano di un'integrazione dei processi e di una visione più ampia di sistema. Difatti, la presenza del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel nostro Paese rende importate l'approccio di sanità pubblica inteso come sforzo organizzato di tutti gli attori per promuovere e tutelare la salute della popolazione. Ne consegue che, nel nostro modello, le organizzazioni complesse non sono monadi ma prevedono di per sé la necessaria condivisione di obiettivi e, per l'appunto, l'integrazione dei processi.

Negli stessi anni, in Gran Bretagna Sir Muir Gray, tra i promotori della rivoluzione dell'evidence based medicine insieme a Sackett [63] e fondatore della Cochrane Collaboration, descrive il valore in sanità come *“il rapporto tra il risultato in termini di salute e il costo necessario per ottenerlo, espresso come beneficio netto per la salute – ovvero come la differenza tra benefici e danni, tenendo conto delle risorse utilizzate”* fornendo una definizione che racchiude molteplici significati e sfumature che includono sia considerazioni etiche, relative a principi morali, sia considerazioni di natura economica. [64]

Outcome = Outcome positivi – Outcome negativi
Doing the right thing (EBM) right (Quality & Safety)

Costi = denaro/tempo/CO₂
(impatto ambientale)/opportunità perse

In un articolo di commento pubblicato sulla rivista Lancet, Sir Muir Gray propone di fatto un cambio di paradigma nell'analisi del valore, che interpreti la *value-based medicine* in un'ottica di medicina di popolazione: *“anche se un intervento costo-efficace viene erogato alla più alta qualità e senza sprechi, in ogni caso potrebbe rappresentare un basso valore in ottica di sistema se, nello stesso momento e con le stesse risorse, si potesse trattare un altro gruppo di pazienti ottenendo un valore maggiore. [...] i singoli medici, anche quando si concentrano sui bisogni dell'individuo che giunge alla loro attenzione, [...] prendono decisioni che impattano sull'allocazione e sull'uso delle risorse; (ciò è importante da ricordare al fine di creare strategie operative) che massimizzino il valore prodotto per tutte le persone facenti parte della popolazione servita (stewardship)”*. [65]

Secondo questa definizione il valore è quindi soggetto non soltanto alla prospettiva del singolo ma anche della collettività con una triplice declinazione di sistema:

1. Valore allocativo: il costo aggiuntivo della nuova tecnologia in arrivo nel mercato verrà bilanciata da una riallocazione delle risorse da una categoria di budget per programmi di cura ad un'altra o, più frequentemente, richiedendo ai medici di identificare attività di basso valore all'interno delle attività finanziate da ridurre per finanziare l'innovazione.
2. Valore tecnico: una volta che le risorse sono state destinate a un sistema di cura per patologia (es. scompenso cardiaco) il valore viene misurato tecnicamente attraverso il rapporto tra l'esito di salute, inteso come differenza tra benefici e danni, e le risorse investite.
3. Valore personale: il risultato generato dall'incontro del vissuto del singolo paziente, con la sua specifica condizione psico-sociale e il proprio sistema valoriale con il processo di assistenza sanitaria erogato.

Una sfida del genere necessita di una *governance* dei servizi sanitari che sia fondata su un approccio di tipo “Sistemi, Reti e Percorsi” in cui, per “sistema”, intendiamo un insieme di attività caratterizzate da uno scopo comune, da comuni obiettivi, da criteri rispetto ai quali si possa misurare il raggiungimento degli obiettivi stessi; per “rete”, invece, intendiamo un insieme di organizzazioni e di individui che raggiungono gli obiettivi del sistema e per “percorsi”, infine, la strada che la maggior parte dei pazienti percorre attraverso la rete (e non solo all'interno di una singola organizzazione) per ottenere i migliori esiti di salute.

Solo con un approccio di questo tipo potrà essere garantita una maggiore qualità dell'assistenza sanitaria fondata su una reale appropriatezza, sia clinica sia organizzativa.

Modelli organizzativi in atto per la gestione dell'AG e prospettive future

Utilizzando l'approccio analitico di medicina di popolazione sopra menzionato, il trattamento dell'asma grave rappresenta a tutt'oggi un bisogno non soddisfatto all'interno dell'assistenza dedicata ai pazienti asmatici. Nonostante questa classe di pazienti rappresenti il 5-10% della popolazione asmatica, i costi relativi a questi pazienti – sia in termini di costi diretti che indiretti – si attestano attorno al 50% dei costi totali dovuti all'asma [13, 67].

Ciò può essere largamente dovuto a:

- i) improprio uso delle risorse necessarie alla diagnosi e al trattamento,
- ii) sottostima delle diagnosi,
- iii) erroneo controllo della malattia,
- i) mancanza di coordinamento tra i professionisti coinvolti e
- v) mancanza di univocità nell'identificazione e nel trattamento dei soggetti affetti.

Difatti, sia il carico epidemiologico della patologia che la sua classificazione rimangono ancora non del tutto chiari e, pertanto, appare necessario selezionare i pazienti da trattare secondo dei criteri diagnostici ben definiti [67]. Tra i parametri da considerare nell'identificazione dei pazienti ricordiamo la terapia precedente o in corso e il grado di aderenza, la presenza di comorbidità (es. la condizione di atopia o l'esposizione ad allergeni, la rinosinusite cronica, l'obesità, la sindrome da apnee ostruttive nel sonno, la sindrome da reflusso gastroesofageo, i disturbi ormonali, etc.) o stili di vita errati (es. il fumo) che possono influenzare il controllo dell'asma; inoltre, per lo stesso motivo, meritano attenzione anche l'utilizzo di trattamenti farmacologici concomitanti [68], le condizioni socioeconomiche, lo stato psico-fisico e il grado di *health literacy* dei pazienti, nonché i risultati dei test di laboratorio già effettuati.

Pertanto, una strategia di attacco sembra essere quella di costruire larghe coorti omogenee di pazienti con la duplice finalità di valutare meglio le caratteristiche della patologia e

poter improntare la migliore assistenza personalizzata possibile alla luce – soprattutto – dell'introduzione della classe dei farmaci biologici [70].

Per questa ragione in alcuni Paesi, tra cui l'Italia, sono stati creati dei network di centri specializzati sull'asma grave intenti a riconoscere i pazienti con la malattia e le sue manifestazioni fenotipiche, la loro eleggibilità ai trattamenti con farmaci biologici e a quantificare i costi relativi all'assistenza [67].

Il network nato in Italia nel 2016, (SANI – Severe Asthma Network Italy), promosso sia dalla GINA (*Global Initiative for Asthma*) Italia che dalla Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC) e dalla Società Italiana di Pneumologia (SIP), ha come scopo quello di creare un registro informativo *real world*, con il duplice scopo di poter fornire evidenza relativa alla patologia, e alla sua gestione, e di poter ottimizzare il trattamento dei pazienti nei diversi setting assistenziali [68]. Possono accedere al SANI³ tutti quei centri che ne fanno richiesta e che rispettano determinati criteri relativi al personale, alla struttura, alla diagnosi – trattamento e follow up, alla ricerca scientifica. Dobbiamo però sottolineare che i centri aderenti al network non sono centri di riferimento istituzionali, ovvero strutture ad alta specializzazione accreditate secondo requisiti di eccellenza ed in grado di assicurare omogeneità di trattamento clinico sull'intero territorio sulla base di protocolli e linee guida condivisi, né tantomeno la rete è integrata con strutture territoriali di primo livello che dovrebbero fungere da primo accesso per il paziente asmatico. Si tratta, pertanto, di un network importante ma fatto di centri aderenti su base volontaria, distribuiti in tutta la Penisola (ad oggi i centri aderenti sono 64) [69].

Tuttavia, l'utilizzo del registro sembra rispondente a diverse esigenze. La possibilità di avere dati su un'ampia popolazione di pazienti con asma comporta, da un lato, la possibilità di valutare la gestione dei pazienti sia da un punto di vista clinico che da un punto di vista economico, dall'altro di identificare i soggetti rispondenti e quelli non rispondenti alle nuove molecole biologiche, create per trattare l'asma. Inoltre, un registro che raccolga dati *real word* permette di valutare la sostenibilità finanziaria dei farmaci innovativi ad alto costo e, allo stesso tempo, di monitorare sicurezza, tollerabilità ed efficacia anche in seguito ad una sospensione della terapia [67]. I pazienti arruolati devono avere un'età superiore ai 12 anni, presentare una diagnosi di asma grave secondo i criteri ERS/ATS (European Respiratory Society/ American Thoracic Society) e una mancanza di controllo della patologia nonostante regolare trattamento con la combinazione di corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio (ICS) e *beta 2 long acting*. Poiché studi osservazionali hanno di-

mostrato che la metà dei pazienti che soffrono di una patologia refrattaria presenta in realtà una serie di fattori che inficia sulla sintomatologia (ad esempio la mancata aderenza al trattamento prescritto), al fine di evitare fattori confondenti e attuare una migliore individuazione dei pazienti possibile, si è deciso di arruolare i pazienti solo dopo un periodo di follow up di 3-5 mesi, successivo alla prima visita [67].

I dati raccolti riportano informazioni demografiche, anamnestiche, cliniche e relative al controllo dell'asma nel mese precedente, all'aderenza al trattamento, all'eventuale presenza di potenziali rischi futuri, a trattamenti concomitanti, ad eventuali reazioni avverse ai farmaci biologici, ai marker infiammatori, alle ragioni che hanno spinto eventualmente l'abbandono dell'utilizzo di un trattamento biologico, alla qualità della vita. Ciascuna tipologia di informazione viene raccolta sia alla *baseline* che a ciascuna visita di *follow up*, seguendo un protocollo standardizzato che garantisce uniformità e omogeneità nei dati raccolti nei diversi centri con follow-up previsto di 10 anni [67]. I dati raccolti possono essere accessibili dagli operatori sanitari grazie a codici specifici nell'ottica di tutelare la privacy e, inoltre, è possibile integrare tali dati con altri registri di interesse [67], in quanto il SANI fa parte del network dei centri per asma grave a livello europeo (SHARP) e del registro internazionale dell'asma grave (ISAR – International Severe Asthma Registry). [68]

Nel 2017, invece, l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e l'Associazione Italiana Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO) hanno dato vita ad un altro Registro sull'Asma Grave. A tale registro afferiscono i dati di oltre 110 centri ospedalieri e territoriali. Si configura così la più grande rete italiana sulla patologia in oggetto. I pazienti che vengono arruolati sono seguiti da diversi specialisti (ad esempio pediatri, pneumologi e allergologi) per 5 anni. I dati che compongono il registro riguardano, la sintomatologia, la funzionalità respiratoria, l'uso dei farmaci la qualità della vita, il numero di riacutizzazioni, gli accessi al pronto soccorso e le ospedalizzazioni [Campagna di comunicazione sull'Asma Grave “Chiamala col suo nome” <http://www.respiriamoinsieme.org/asma-grave/>].

La possibilità di avere un registro a livello nazionale, se da un lato comporta una miglior conoscenza della classe di pazienti con asma grave (e dei diversi fenotipi), dall'altro induce a sviluppare una valutazione appropriata degli stessi, con il fine di erogare quanto più possibile un'assistenza personalizzata in vista, soprattutto, dell'impiego sempre più ampio dei farmaci biologici.

La valutazione periodica e attenta della persona con asma grave rappresenta un fondamento della relativa assistenza in quanto bisogna attentamente esaminare se il paziente aderisce perfettamente alla terapia, se la sintomatologia che presenta in realtà sottende un'altra patologia e quindi è necessaria un'attenta valutazione della fisiologia

³ *Severe Asthma Network – Italy (SANI)*. Disponibile al sito: <http://www.sani-asma.org/> (ultimo accesso in data 14.12.2018).

respiratoria, se presenta comorbidità che possono inficiare sull'efficacia del trattamento [71].

La *real word evidence* rappresenta, pertanto, un importante strumento in grado di render conto dell'efficacia del trattamento di una patologia, in particolar modo per l'asma grave, visto che i dati vengono raccolti da larghe coorti omogenee e non da trial in cui vengono testate efficacia e sicurezza di specifici farmaci, erogati in condizioni ideali.

Come già detto, il network nato in Italia rientra all'interno di un network europeo, relativamente alla realizzazione di un registro internazionale sull'asma grave. L'utilità di creare un unico registro internazionale risiede nel fatto che si potranno confrontare i dati a livello internazionale così da generare un'evidenza più corposa, nell'ottica di migliorare la gestione di questa sottoclasse di pazienti asmatici, ma il cui trattamento genera un carico socioeconomico rilevante all'interno dei diversi sistemi sanitari [72]. Inoltre, un'ulteriore motivazione alla creazione di network internazionali risiede nel fatto che le collaborazioni aggiungono valore a tutte le società, rafforzando quest'ultime, accentrando pazienti, expertise e infrastrutture, e rendendo possibili studi più ampi e più complessi [73].

In quest'ottica il progetto SANI, e la creazione di registri internazionali simili, rappresentano il tentativo di individuare i gap e le aree di miglioramento nella gestione dei pazienti con asma grave, con il fine ultimo di migliorare gli *outcome* di salute e la qualità dell'assistenza ricevuta dagli stessi. Ciò che è auspicabile, nell'ottica delle strategie *value-based*, è di lavorare maggiormente sull'integrazione funzionale tra i centri e l'ambito territoriale dove un ruolo molto importante deve essere svolto dal Medico di Medicina Generale.

È proprio su questi aspetti che appare necessario favorire l'individuazione di possibili strategie per consentire una gestione ottimale e una migliore adesione terapeutica, nonché favorire un dialogo culturale e professionale tra specialisti e medici delle cure primarie, nonché tra questi e tutti gli altri *stakeholder* coinvolti nel percorso integrato di cura del paziente affetto da asma grave, lavorando congiuntamente tra istituzioni e componenti clinico-professionale.

La continuità dell'assistenza all'interno delle reti per patologie offre uno strumento per massimizzare potenzialmente l'efficacia dei team di assistenza multidisciplinare, garantendo al contempo la centralità del paziente e un miglioramento degli esiti diretti e riferiti (es. PROMs e PREMs), ridurre i costi e portare a decisioni più appropriate. [74]

Fornire strumenti di governo delle reti e dei percorsi integrati di cura per patologia al decisore meso (direttore generale e sanitario) e micro (clinico) è del resto non solo un atto di responsabilità ma anche, praticamente, un modo per colmare in concreto la distanza esistente nel processo decisionale, quella tra il territorio di chi prescrive e di chi, in un certo qual modo, finanzia.

Dalla misurazione sistematica del dato relativo a esiti di salute e costi nasce l'informazione rilevante, utile a ricostruire un quadro veritiero e trasparente della realtà, sulla base del quale tutti gli attori coinvolti nell'erogazione delle prestazioni sanitarie al paziente affetto da asma grave possono fare, in modo coordinato e sistematico, le proprie valutazioni trasparentemente, supportando l'analisi marginale per ridurre sprechi ed inefficienze e, in ultima istanza, aumentare il valore allocativo.

6. Inquadramento del valore personale del paziente e dei professionisti sanitari nel trattamento dell'asma grave in età adulta: la prospettiva della value based medicine ed i risvolti bioetici

La evidence-based medicine (EBM) è diventata il paradigma prevalente in sanità negli anni '90 garantendo un miglioramento di qualità e sicurezza delle cure. Il fulcro dell'EBM è il processo decisionale clinico che deve essere guidato dalle migliori prove di efficacia (evidenze) rese disponibili dalla meta-analisi di larghe casistiche piuttosto che, almeno in prima battuta, dall'esperienza del singolo clinico. Tuttavia, ciò non esclude ma anzi richiede la necessità di adattare le evidenze sullo specifico caso particolare poiché la migliore prova da sola non può essere sufficiente a supportare la decisione clinica [75]. Di conseguenza, nel processo decisionale dovrebbe essere presa in considerazione la competenza dei clinici di differenziare le circostanze e prestare attenzione al singolo paziente e al suo sistema valoriale. [76]

La Value-based Medicine (VBM)

Il valore rappresenta *“il carattere delle cose consistente nel loro essere più o meno stimate o desiderate... nel loro meritare più o meno stima..., nel loro soddisfare a un certo fine”* [75]. I valori rinviano sia alle convinzioni di base di ciò che individui o gruppi sociali considerano giusto, buono o desiderabile sia a beni considerabili tali socialmente [77 - 81]. Sono convinzioni stabili e durature che in genere richiedono tanto un prolungato processo sociale o educativo per strutturarsi quanto per essere modificate.⁴

⁴ I valori sono classificabili in vari modi. Tra altre, si cita la classificazione proposta da De Finance (1967) che ordina i valori per quel che concernono la persona: 1. valori infraumani nel senso che non sono specifici per l'uomo (si tratta dei valori della sensibilità: ad es., la coppia piacere e dolore, e dei v. biologici: ad es., salute e malattia); 2. v. umani inframoralmente perché supponendo l'esercizio delle facoltà umane non hanno senso che per lui, ma non al punto da misurare il valore dell'uomo come tale (sono i v. eudemonici: ad es., la coppia prosperità/miseria; i v. spirituali, da intendere come valori affrancati dai bisogni biologici (parliamo dunque dei v. noetici: ad es. la verità o la falsità di una proposizione; dei v. estetici: la bellezza o la bruttezza; dei v. sociali: ad es. la coesione o l'anarchia di una nazione; dei v. concernenti la volontà in quanto natura: ad es. la forza o la debolezza di carattere; 3. v. morali, vale a dire ciò che interessa il soggetto in ciò che ha di più "suo": l'esercizio della sua libertà; 4. v. religiosi, riguardanti la relazione del soggetto al principio supremo del valore.

La loro stabilità e rilevanza generale per le diverse situazioni permette di distinguere i valori dagli atteggiamenti e dalle opinioni [82] che, inoltre, descrivono anche le preferenze verso alcuni comportamenti [83]. Sia i valori personali sia quelli professionali possono influenzare le decisioni degli operatori sanitari sull'assistenza da erogare ai pazienti [84]. I valori personali guidano il comportamento e le scelte delle persone nella loro vita come individui, mentre i valori professionali implementano quelli professionali nel guidare il loro comportamento come membri di una categoria professionale. Nonostante differenti sforzi (es. l'indice di probabilità di essere curato o danneggiato, riflesso delle aspettative dei pazienti in merito ai benefici e ai rischi delle opzioni di trattamento.) il paradigma EBM pone ancora dei limiti nell'integrare attivamente le preferenze dei pazienti e le misure di qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nel campo della medicina e della salute pubblica [85]. Negli ultimi decenni si è posta sempre maggiore enfasi sull'erogazione di servizi sociosanitari che rispondano alle esigenze e alle preferenze dei pazienti. [86, 87].

Per queste ragioni, la value-based Medicine (VBM) ha inteso rappresentare una risposta all'esigenza di una prassi medica e di una assistenza sanitaria che, prendendo le mosse dalla EBM e da una attenta valutazione della sostenibilità economica, includa e consideri appropriatamente le aspettative, le preferenze, i valori del paziente, in vista di terapie sempre più personalizzate, efficaci e sostenibili [83, 88 – 91]. Secondo la definizione di Brown, che ha introdotto il termine, la VBM è definita infatti come “*the practice of medicine incorporating the highest level of evidence-based data with the patient perceived value conferred by health care interventions for the resources spent.*” [85]. Nella VBM il valore è misurato calcolando l'incremento della qualità e della quantità di vita attraverso l'utilizzo dei *quality-adjusted life years* (QALY). In definitiva, VBM ed EBM costituiscono i capisaldi del decision making – il cosiddetto “*two feet principle*” [90]. La VBM prevede una forte partecipazione/coinvolgimento del paziente ai processi decisionali (*shared decision making*) [93].

La VBM registra punti di forza e limiti. La letteratura [91] segnala tra i primi il grande potenziale di miglioramento della qualità delle cure dal momento che, fatti salvi i principi dell'etica medica consentirebbe di ridurre i margini di incertezza nelle decisioni cliniche. Inoltre, la VBM sarebbe congruente con gli obiettivi dell'economia sanitaria perché faciliterebbe una efficiente allocazione delle risorse attraverso l'analisi costo/utilità.

D'altro canto, la VBM incontra dei limiti proprio perché ha a che fare con valori. I punti di debolezza si riassumono intorno ai seguenti snodi:

1. i diversi valori sostenuti dai molteplici protagonisti sulla scena sanitaria sono in prima approssimazione confliggenti tra loro;
2. Sebbene nella logica della VBM la priorità è assegnata ai valori del paziente, questi possono cambiare nel tempo;

3. La disponibilità di una varietà di trattamenti per ciascuna patologia può non essere garantita;
4. La mancata disponibilità di un database standardizzato sui valori di utilità che possa fornire indicazioni certe sulla qualità di vita,
5. Una soglia per il rapporto costo/utilità non è stata ancora univocamente definita;
6. È impossibile la comparazione tra Paesi con differenti strutture economiche e diversi servizi sanitari.

VBM: il dibattito bioetico

Quanto appena delineato, rivela una indubbia valenza bioetica per la VBM. Il dibattito in letteratura si è finora incentrato sui seguenti due punti. In primo luogo, nonostante manchi unanime consenso sulla definizione di valore (dipendendo dalla prospettiva considerata: medici e pazienti anzitutto), tuttavia è comunemente accettato che i valori in sanità siano considerabili quali guida normativa per aiutare a valutare le azioni e ad influenzare i processi decisionali [94].

Un secondo risvolto bioetico legato alla VBM sul quale la letteratura si è soffermata riguarda il confronto e le differenze tra il paradigma della bioetica basata sui principi e la VBM [94 – 98]. Com'è noto la prima è finalizzata a determinare il giusto corso di una azione in situazioni medico-sanitarie complesse verificando come nel concreto i principi etici (beneficità - non maleficità, autonomia, giustizia) si manifestano e come possono essere gestiti gli eventuali valori in conflitto, comunque in una prospettiva etica non-cognitivistica (relativista).

La prima differenza è che la VBM sostiene un approccio meno prescrittivo e più legato alle circostanze in cui il dilemma etico insorge, dal momento che la VBM presta maggiore attenzione al riconoscimento sia dei differenti punti di vista individuali sia di particolari contesti socioculturali. La seconda differenza riposa sul fatto che nella VBM il ragionamento bioetico è considerato uno strumento per definire una situazione eticamente rilevante più che ad individuare una giusta soluzione. La terza attiene la priorità assegnata allo sviluppo di competenze che facilitino i processi di negoziazione dei valori piuttosto che alla messa a punto di norme, regole e raccomandazioni.

Infine, non è mancato chi nel dibattito bioetico sulla VBM ritiene che: “*VBM overstates the complexity and diversity of values, misrepresents EBM and VBM as responses to scientific and evaluative complexity, and mistakenly depicts ‘quasi-legal bioethics’ [n.d.a.: la Bioetica basata sui principi] as a space of settled descriptive meaning*” [98].

A sintetico commento degli snodi illustrati, si può argomentare che in realtà, la Bioetica principialista e la VBM scontano un dato comune rilevante: entrambe ritengono insuperabile un approccio relativista ai valori. Diversamente, da sempre la Medicina è portatrice di valori ritenuti intangibili a partire dal classico aforisma ipocratico “*salus aegroti suprema lex*”, dunque finalizzato a raggiungere il miglior

risultato di cura evitando al contempo trattamenti futili e abbandono del malato. Tenendo presente che la relazione tra curante e curato è chiamata a svolgersi senza derive paternalistiche mediche o eccessi di autonomia da parte del malato [99] ed anche considerando la particolare complessità – anche valoriale – della Biomedicina odierna, l’obiettivo principale della Medicina, pur declinato secondo la VBM, permane il beneficio di cura, il cui aspetto clinico spetta al curante, quello soggettivo al curato, quello sociale ai diversi stakeholder di sistema, in una logica di “*shared decision making*” centrata sul valore-persona [100] all’interno di una relazione medico-paziente di tipo interpretativo-deliberativo [99] di beneficenza nella fiducia [101] e di un sistema sanitario ad accesso universale.

VBM e valore personale nel trattamento dell’asma grave (AG)

Allo stesso modo, è ormai riconosciuto come le persone affette da malattie cronico-degenerative possano essere in grado di contribuire alla conduzione di un regime di cura e partecipare attivamente alle decisioni di trattamento [102].

In particolare, per l’asma è ormai assodato come un coinvolgimento attivo dei pazienti nelle cure e nel processo decisionale migliori gli esiti di salute [103, 104], anche se rimane un importante lavoro da svolgere sia per incrementare l’aderenza alla terapia da parte dei pazienti sia per mettere a punto sistemi di misurazione dell’aderenza stessa, stante la marcata eterogeneità degli studi a disposizione che rendono difficilmente applicabili studi meta analitici [105].

- **Valore personale nelle persone affette da asma grave**

Mentre il livello di partecipazione alle decisioni terapeutiche desiderato da parte dei pazienti è stato ampiamente esplorato in alcune condizioni, in particolare quelle oncologiche, meno è stato fatto rispetto ad altri problemi di natura cronico-degenerativa; un’omissione notevole in quanto la piena capacitazione di questi pazienti e il loro impegno attivo con il proprio regime terapeutico sono cruciali per l’aderenza e gestione terapeutica a lungo termine [106].

Il termine “paziente”, in questo senso, può includere sia pazienti con esperienza vissuta, sia familiari e *caregiver* [107]. Ci sono differenti modalità per coinvolgere i pazienti sulla ricerca sugli esiti di salute. Tra questi, in primis, sono da annoverare le modalità “indirette” come la partecipazione di rappresentanze qualificate di pazienti a *focus group*, interviste, sondaggi e/o la loro presenza a gruppi di esperti o tavoli di lavoro [108]. Vi è poi una modalità “diretta”: i pazienti che frequentano ospedali o altre strutture sociosanitarie vengono contattati per integrare la misurazione degli esiti di salute con la propria esperienza vissuta (PREMs) ovvero gli *outcome* riportati (PROMs) [109].

Esistono poi strategie più complesse, vere e proprie strategie operative di inclusione che coprono il continuum della ricerca in atto, incoraggiando sia i pazienti sia tutte le parti

interessate. Tra queste, la ricerca partecipativa basata sulla comunità (CBPR) [108], la ricerca sull’efficacia comparativa [110, 111] e la ricerca sui risultati di salute centrati sul paziente [112].

La gestione dell’asma grave produce risultati di salute ancora insufficienti nonostante l’arrivo di tecnologie sempre più efficaci. La disomogenea aderenza al piano di trattamento e/o al percorso – causa maggiore in ultima istanza delle variazioni ingiustificate nei risultati di salute nei pazienti affetti da asma grave – deriva in parte dalla difficoltà di diffondere nuove prove di efficacia e/o buone pratiche di erogazione dell’assistenza centrate sul paziente, come l’adozione di decisioni condivise nella pratica clinica [106]. Lo studio Asthma Dissemination Around Patient-Centered Treatments in North Carolina (ADAPT-NC) è uno studio di ricerca multicentrico finanziato da Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI)⁵ con l’obiettivo di testare strategie di implementazione per la disseminazione di un kit di strumenti decisionali condivisi progettato per migliorare gli esiti per i pazienti con asma.

Dall’analisi della letteratura emergono ulteriori strategie utili ad ottenere risultati migliori per i pazienti con asma [114 - 117]. Negli Stati Uniti ciò ha condotto ad una richiesta di finanziamento da parte del PCORI di uno studio di divulgazione per esplorare ulteriormente gli approcci migliori per l’attuazione di tali prove di efficacia nella pratica clinica [118] differenziando i risultati secondo una classificazione dell’asma in tre livelli di gravità (lieve, moderato e grave) in base ai criteri di gravità pubblicati dal National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) [119].

Infatti, la definizione delle caratteristiche valoriali che influenzano le preferenze dei pazienti in merito all’autonomia e capacità di autogestione può aiutare a personalizzare l’educazione alla gestione dell’asma e i programmi di supporto per ottimizzare il trattamento e gli esiti di salute. Non è noto se alcuni pazienti asmatici a maggior rischio, come quelli affetti da asma grave o con status socioeconomico inferiore, abbiano una minor preferenza per l’autonomia autogestita e quindi se i piani d’azione per la promozione dell’*engagement* durante il trattamento potrebbero essere non universalmente appropriati.

I risultati in pazienti con asma da moderato a grave, rappresentativi di una vasta gamma di background sociodemografici differenti indicano che, in media, gli individui in questo gruppo a rischio non desiderano essere responsabili delle decisioni riguardanti la gestione della propria malattia. Questi risultati sono simili a quelli presentati da Gibson e colleghi [120] che hanno studiato sia le persone affette da asma a livello delle cure primarie sia quelli sottoposti a recente ricovero ospedaliero. L’analisi multivariata ha mostrato che le preferenze di autonomia sono associate a caratteristiche del

⁵ Patient-Centered Outcomes Research Institute: <https://www.pcori.org> (ultimo accesso del 24.11.18).

paziente come gli atteggiamenti riguardanti gli effetti avversi della terapia, meccanismi attivi di *coping*⁶ per affrontare l'asma, il costo dei trattamenti ed il livello di istruzione formale. Alcuni aspetti dell'interazione paziente-medico (es. la misura in cui i pazienti percepiscono che i propri medici cercano di coinvolgerli nel processo decisionale) mostra anche un'associazione significativa con le preferenze di autonomia.

Valore personale nei professionisti coinvolti nel team di cura

Secondo il Prof. Michael Porter un'organizzazione sanitaria per essere realmente operante secondo le strategie fondate sul valore deve essere pronta a condurre il cambiamento "dall'interno" in quanto "solo i medici e le organizzazioni sanitarie possono mettere in atto l'insieme delle azioni interdipendenti necessarie per migliorare il valore poiché, in definitiva, il valore è determinato da come la medicina e l'assistenza viene praticata" [61].

Nella prospettiva dei medici e dei professionisti, i valori in sanità consistono in un complesso sistema di preferenze e strategie per raggiungere obiettivi prefissati e prendere decisioni mediche. Nel perseguire questi valori, i medici devono far fronte alla rapida obsolescenza delle conoscenze mediche prendendo decisioni importanti sulla base delle tecnologie disponibili, del crescente impatto delle condizioni di comorbidità, di budget economici definiti e, soprattutto, delle aspettative e delle preferenze dei pazienti.

Tuttavia, quando i professionisti prendono decisioni sul miglior trattamento da associare alla condizione del dato paziente, introducono anche i propri valori personali e professionali (intrinseci ed estrinseci), le proprie aspettative di risultato relative al ruolo professionale svolto e ad altre dimensioni valoriali legate al contesto lavorativo [121].

Inoltre, dal punto di vista dei professionisti, il livello di benessere nel luogo di lavoro, la motivazione o, al contrario, la demotivazione (*burn-out*) l'orientamento clinico dei professionisti [122] potrebbero avere un impatto sul loro concetto di valore. Per esempio, un imperativo top-down delle politiche sanitarie per abbracciare i modelli *value-based* nella cura delle cronicità, potrebbe essere percepito dai medici coinvolti nel trattamento come un ulteriore obbligo professionale e come una limitazione al loro processo decisionale clinico sul trattamento, invece di un modo di rendere la loro pratica clinica più efficace e sostenibile. Ciò rischia di far sentire i medici al margine delle strategie di *value based*

healthcare, di promuovere timori e resistenze psicologiche contro una possibile ricetta di cambiamento migliorativo, di condurre al *burn-out* ovvero di diminuire l'attitudine e l'impegno organizzativo/manageriale con conseguenze negative in ultima istanza sulle prestazioni sanitarie erogate [123, 124].

La mancata considerazione dei valori, delle aspettative e delle resistenze dei clinici rispetto alle strategie *value-based* può quindi ostacolare la sua efficace applicazione in contesti complessi, quali quello della gestione dei pazienti con asma grave (AG) nel mondo reale, portando a decisioni in controtendenza con la strategia pianificata. Si concorda peraltro con Marzorati et al (2017) secondo cui "the *value-based system* refers to a personalized care, where patient expectations and needs are included in a holistic approach of medicine that considers physical, mental, and spiritual well-being. Physicians and patients should change their points of view, implementing a new process of care where they are actively and equally involved, each of them with their expertise: one with clinical knowledge and the other with his/her life. They are experts of different but equally important subjects" [99]. Si tratta di una logica inclusive dei diversi aspetti valoriali in gioco [125].

7. Analisi etica della gestione del paziente con asma grave

La valutazione etica all'interno dei processi di Health Technology Assessment (HTA) affronta le relative questioni connesse ad una determinata tecnologia sanitaria, da intendersi questa in senso estensivo, in accordo alla definizione della società scientifica Health Technology Assessment International (HTAi): "An intervention developed to prevent, diagnose or treat medical conditions; promote health; provide rehabilitation; or organize health care delivery. The intervention can be a test, device, medicine, vaccine, procedure, program or system" [125]. Gli aspetti etici riguardano tanto l'investimento/disinvestimento di una determinata tecnologia sanitaria quanto il processo stesso di HTA. I processi di HTA possono, infatti, sollevare questioni di tipo etico quale, ad esempio, quella relativa alla scelta della tecnologia di comparazione o ai possibili conflitti di interesse dei ricercatori coinvolti nella valutazione. Il dominio etico non dovrebbe essere visto dunque come singolo elemento di valutazione a sé stante, ma piuttosto come attività che "accompagna" l'intero processo. Il presente documento riporta, tuttavia, solo i risultati relativi all'analisi delle questioni etiche sollevate dall'uso della tecnologia oggetto di indagine, anche se l'eticità del relativo processo di ricerca è stato ugualmente monitorato.

Obiettivi

All'interno di un processo di HTA, questa analisi esamina gli aspetti di rilevanza etica correlati al trattamento dell'asma grave nell'ottica di un percorso integrato di cura

⁶ *Coping* è un'espressione ampiamente usata per indicare l'attitudine ad "affrontare con successo". Nell'ambito di alcune teorie psicologiche ad orientamento cognitivo comportamentale, il concetto di *coping* ha assunto un ruolo di rilievo come matrice comune di tecniche differenti, centrali per l'adattamento del soggetto all'evento malattia.

da intendersi quale tecnologia/intervento complesso nel senso estensivo sopra riportato, anche nell'ottica della "value-based medicine".⁷

Il compito dell'analisi è duplice: da un lato identificare eventuali criticità valoriali relative all'oggetto dell'analisi, dall'altro valutare l'appropriatezza etica dei possibili indirizzi risolutivi.

Materiali

Il materiale di studio è rappresentato dalla ricerca di letteratura/documentazione utile disponibile, adottando i seguenti criteri:

- ricerca sul database elettronico PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
- ricerca manuale della documentazione/letteratura di interesse disponibile su web;
- le valutazioni degli altri domini contenuti nel report complessivo sulla tecnologia in oggetto ed i relativi riferimenti bibliografici/documentativi di interesse in essi contenuti.

È stata infine selezionata, ai fini della metodologia adottata per l'analisi etica, la relativa letteratura essenziale, indicata in bibliografia [9-11, 42-48].

Metodi

La metodologia utilizzata è quella propria del dominio etico dell'HTA [127-129]. Fermo restando che tecnologie complesse quali interi *percorsi* di cura richiederebbero - come la letteratura mostra [130] - strumenti valutativi ancora più articolati rispetto alle pur molteplici metodologie disponibili [131], si ritiene tuttavia utile per la presente analisi etica l'HTA Core Model Application for Pharmaceuticals di EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment), rev 3.0, modello frequentemente usato nei processi di HTA. Tale modello prevede, per il dominio etico un set di venti domande [132]. Di queste, otto sono state ritenute pertinenti alla presente analisi dai seguenti topic: due da "Benefit-harm balance" (F0010; F0011);⁸ tre da "Autonomy" (F005; F004; F006);⁹ una da "Respect for persons" (F0009)¹⁰

⁷ Cfr. al riguardo il capitolo "Inquadramento del valore personale del paziente e dei professionisti sanitari nel trattamento dell'asma grave in età adulta: la prospettiva della value-based medicine ed i risvolti bioetici del presente report.

⁸ "Quali sono i benefici e i danni conosciuti o stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata o non implementata?" (F0010); "Quali sono i benefici e i danni della tecnologia per parenti, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, società, ecc.?" (F0011).

⁹ "La tecnologia viene impiegata per soggetti particolarmente vulnerabili?" (F0005); "L'implementazione o l'uso della tecnologia ha un impatto sulla capacità o la possibilità di esercitare l'autonomia da parte del paziente?" (F0004); "Vi è la necessità di interventi specifici o azioni supplementari riguardanti l'informazione al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia è utilizzata?" (F0006).

¹⁰ "L'implementazione o l'utilizzo della tecnologia influenza l'integrità morale, religiosa o culturale del paziente?" (F0009).

e due da "Justice and equity" (F0012; H0012)¹¹. I risultati dell'analisi sono stati, a loro volta, riassunti nelle conclusioni. Il sistema assiologico assunto come riferimento, ed in base al quale sono declinate le risposte alle domande, è rappresentato dal personalismo ontologicamente fondato (modello triangolare), incluso tra i *framework* etici utilizzabili all'interno della comunità scientifica dell'HTA [132, 133-136]. In sintesi, il modello di bioetica personalista considera la persona umana nella sua complessità soggettivo-corporea come valore di riferimento per le scelte in campo biomedico-sanitario, sia quelle individuali (tra l'altro riflesse dalla ininterrotta tradizione medica, esplicitata oggi nei codici deontologici) sia quelle sociali (queste ultime declinate secondo socialità, sussidiarietà e solidarietà, che sono peraltro fondamento formale del Servizio Sanitario Nazionale italiano, incluse le attuali strutturazioni regionali). Per l'analisi etica vengono dunque esaminati i seguenti parametri: 1. la proporzionalità del beneficio clinico (diagnostico, terapeutico, preventivo) atteso rispetto ai possibili danni/rischi per il paziente (sicurezza, tollerabilità), a partire dalla difesa della vita umana (inclusiva della sua integrità e qualità), giudizio di proporzionalità detto anche "principio terapeutico"; 2. il rispetto congiunto della libertà e della responsabilità dei soggetti coinvolti (paziente, operatore sanitario, istituzione sanitaria); 3. le istanze di giustizia commutativa e distributiva (in chiave di socialità, sussidiarietà e solidarietà), inclusa la sostenibilità/compatibilità economico-finanziaria, organizzativa e ordinamentale.

Risultati

La ricerca di letteratura peer-reviewed nella banca dati PubMed (Medline) della *US National Library of Medicine*, effettuata con un ultimo aggiornamento il giorno 30/11/2018, ha utilizzato i seguenti termini MESH (nell'abstract o nel testo del contributo), riferibili alla tecnologia oggetto di valutazione: severe asthma; hta/health technology assessment; ethic*/bioethic*/moral*. Filtri: range temporale: ultimi 10 anni; tipologia contributo: review.

Tra le diverse combinazioni possibili, sono risultate rilevanti le seguenti:

- "[severe asthma] AND ([ethic*] OR [bioethic*] OR [moral*]): 71 items di cui 10 pertinenti [135-144].
- "[severe asthma] AND ([hta] OR [health technology assessment])": 596 items di cui 18 pertinenti [145-162];

Nel complesso, nessuna delle voci bibliografiche rintracciate da PubMed e valutate pertinenti era specificamente dedicata agli aspetti etici della gestione dell'asma grave considerata nel suo insieme. Tuttavia, i riferimenti sono stati utilizzati nella argomentazione contenuta nella presente analisi.

¹¹ "L'implementazione o il ritiro della tecnologia ha un impatto sulla distribuzione delle risorse?" (F0012); "Ci sono fattori che potrebbero impedire a singoli individui o a un gruppo di avere accesso alla tecnologia" (H00012).

Infine, sono stati inoltre tenuti in considerazione i risultati contenuti negli altri domini del presente report e i relativi riferimenti bibliografici/documentativi di interesse.

Alla luce del confronto dei dati di letteratura/documentazione disponibili sulla tecnologia in esame, l'analisi etica prende in esame le seguenti tre aree: 1. il profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità (beneficità-non maleficità); 2. il rispetto della persona (pazienti ed operatori sanitari) e della sua autonomia responsabile; 3. le istanze di giustizia, soprattutto distributiva.

• **Il profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità (beneficità-non maleficità)**¹²

La gestione clinica dell'asma grave quale tecnologia complessa richiede un approccio multidimensionale [147]. Il management di questa condizione clinica muove dalla definizione della patologia, per proseguire con la situazione epidemiologica, i fattori di rischio, la diagnosi e la terapia.

Definizione. L'asma è una patologia flogistica cronica eterogenea [148] caratterizzata da respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse, limitazione al flusso espiratorio, che può avere diverse presentazioni cliniche, caratteristiche fisiopatologiche, meccanismi patogenetici e esiti. In accordo al gruppo di lavoro internazionale GINA vengono distinte tre forme: *asma lieve* (ben controllato con la sola terapia al bisogno o con un trattamento regolare di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a basso dosaggio, antagonisti dei recettori dei leucotrieni o cromoni); *asma moderato* (asma ben controllato con ICS/ β_2 -agonista a lunga durata d'azione (LABA) a basso dosaggio ed infine, oggetto della presente analisi, l'*asma grave*, condizione necessitante ICS/LABA ad alti dosaggi o leucotrieni/teofillina oppure terapia con corticosteroidi orali per la metà o più del tempo nell'anno precedente al fine evitare che la patologia diventi o rimanga "non controllato" nonostante la terapia. A sua volta, l'asma grave (AG) può essere stratificato in tre gruppi [18]: AG non trattato (a causa di una mancata diagnosi o disponibilità di terapia); AG difficile da trattare (per mancata aderenza alla terapia, trattamento inappropriato o non idoneo, fattori ambientali scatenanti o comorbidità); AG resistente al trattamento (inclusivi dei casi sia di mancato controllo nonostante il più alto livello di trattamento raccomandato sia di controllo ottenuto soltanto con il più alto livello di terapia raccomandato). L'asma grave ha un importante impatto sulla qualità della vita dei pazienti e dei caregiver/famiglie [149].

Epidemiologia. L'epidemiologia indica su scala globale che di asma soffrono circa 235 milioni di persone, 30 milioni (<45 aa) in Europa, con una prevalenza in aumento tra il 1950

e il 2000 per poi stabilizzarsi. I dati disponibili (Olanda e Danimarca) in particolare sui pz. con asma grave refrattaria alla terapia mostrano percentuali tra il 3,6% e l'8.1% dei pazienti. In questi soggetti il controllo della patologia è più scarso. In Italia, le stime indicano un aumento della prevalenza dell'asma dal 2012 (6.5%) al 2016 (8.1%), soprattutto a carico delle donne e con andamento inverso all'aumentare dell'età. Negli ultimi anni è stato creato un Registro nazionale per asma grave/non controllato. I primi dati (493 pazienti da 27 centri, arruolati tra il 2011 ed il 2014) indicano che gran parte dei pazienti soffrono di asma allergica; più della metà ha avuto riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti; il 9.7% ha avuto un accesso in Pronto Soccorso; il 7.3% è stato ospedalizzato.¹³

Diagnosi. L'AG è diagnosticabile retrospettivamente, dal momento che viene stabilita in relazione all'intensità terapeutica necessaria al controllo dei sintomi dopo un tentativo di *step down* della terapia finalizzato a raggiungere il trattamento minimo efficace. In caso di mancato controllo sintomatologico e di riacutizzazioni nonostante la terapia, prima di porre una diagnosi di asma grave occorre indagare i seguenti fattori: valutare la tecnica inalatoria e l'aderenza alla terapia prescritta; confermare la diagnosi di asma e/o prendere in considerazione diagnosi alternative (disfunzione delle vie aeree superiori, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) concomitante, infezioni respiratorie ricorrenti); rimuovere possibili fattori di rischio; controllare e gestire le comorbidità (rinosinusite cronica, obesità, malattia da reflusso gastro-esofageo, apnee ostruttive nel sonno, disturbi psichiatrici (ansia e depressione), infezioni respiratorie ricorrenti). Da segnalare infine la difficoltà di diagnosi di asma a motivo degli "*asthma mimickers*" [149] così come la mancata standardizzazione di biomarkers routinari per l'asma refrattaria [151-152].

Le cause più comuni di mancato controllo dell'asma sono rappresentate dall'uso non corretto dell'inalatore e da una scarsa aderenza alla terapia prescritta (cfr. successivo paragrafo su "Rispetto della persona e della sua autonomia responsabile". Infine, nel sospetto di asma grave vanno effettuate indagini sull'esposizione ambientale a sostanze irritanti/tossiche (ad esempio fumo di sigaretta) e questi fattori scatenanti se possibile, andrebbero rimossi.

Fattori di rischio. Allo scopo di una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatogenetici della nosologia in oggetto, sono stati definiti sottogruppi (fenotipi) alla base dell'asma: 1. l'asma fatale; 2. l'asma quasi fatale (NFA); 3. il "brittle" asma; 4. l'asma catameniale; 5. l'asma indotta da aspirina. Nell'asma grave sono stati, inoltre, identificati due fondamentali classi di fenotipi (fenotipi indotti da cellule TH2 e fenotipi indipendenti dalle cellule TH) e tre principali determinanti dei fenotipi: allergia (asma allergico o asma non allergico), età di insorgenza (precoce o tardiva) e tipo preva-

¹² Questo paragrafo risponde in maniera discorsiva alle seguenti domande dell'EUnetHTA Core model Ethical domain rev. 3.0: "Quali sono i benefici e i danni conosciuti o stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata o non implementata?" (F0010); "Quali sono i benefici e i danni della tecnologia per parenti, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, società, ecc.?" (F0011).

¹³ Per ulteriori dettagli cfr. i capitoli "La gestione delle cronicità in Italia: l'esempio delle malattie croniche respiratorie" e "Inquadramento dell'asma grave: epidemiologia e fattori di rischio, diagnosi e stadiazione" del presente report.

lente di infiammazione (eosinofila o neutrofila). I diversi fenotipi di asma sono causati da differenti meccanismi fisiopatologici, che possono essere caratterizzati da specifici marcatori e da una risposta differente alle emergenti terapie mirate. Diventa dunque cruciale identificare i biomarcatori target per mirare nel modo più appropriato le terapie, che sono costose, più invasive e non hanno un noto profilo di sicurezza a lungo termine.

I fenotipi dell'AG sono, inoltre, correlati ai seguenti fattori di rischio: fattori genetici, durata della malattia, riacutizzazioni, rinosinusite e caratteristiche infiammatorie, obesità, fumo di tabacco, inquinamento ambientale e sensibilizzazione a funghi come l'*Aspergillus*, storia familiare positiva (nella AG ad esordio infantile), sesso femminile e <funzione polmonare (nella AG ad esordio tardivo).¹⁴

Terapia. La terapia contro l'asma grave si avvale al momento di farmaci: corticosteroidi (ICS) e terapie aggiuntive (LABA, corticosteroidi orali, tiotropio, teofillina, antagonista dei recettori dei leucotrieni, anti-IgE, anti-IL5, termoplastica bronchiale) nell'ottica del perseguimento di una terapia sempre più personalizzata [153-159]. I trattamenti sono categorizzabili come segue: 1. *farmaci di controllo* (per il trattamento di mantenimento; riducono l'infiammazione delle vie aeree, le riacutizzazioni, il declino della funzionalità polmonare e controllano i sintomi); 2. *farmaci d'emergenza*, al bisogno (in caso di sintomi improvvisi, peggioramento dell'asma, riacutizzazioni e nella prevenzione del broncospasmo indotto dall'esercizio fisico); 3. *terapia aggiuntive* (in caso di persistenza di sintomi e/o riacutizzazioni nonostante la terapia massimale dei farmaci di controllo e il trattamento dei fattori di rischio identificati). I corticosteroidi, sebbene siano efficaci nel ridurre l'infiammazione eosinofila, non riescono a controllare in modo efficace questa infiammazione in un sottogruppo di pazienti con asma grave: pertanto, in questo subset di malati sono stati sviluppati di recente nuovi farmaci che hanno come bersaglio l'IL-5 e il suo recettore. Questa classe di farmaci è risultata efficace in pazienti adulti (≥ 18 anni d'età) con asma grave eosinofilo non controllato e con una storia di riacutizzazioni. Gli obiettivi *long-term* nella gestione clinica (cfr. strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma, GINA) sono: 1. Raggiungere un buon controllo della sintomatologia respiratoria; 2. Mantenere normali livelli di attività; 3. Minimizzare il rischio di riacutizzazioni, di limitazione al flusso aereo e di effetti collaterali.¹⁵ Sono disponibili anche le prime terapie biologiche approvate, soprattutto per il fenotipo Th2-high (omalizumab, mepolizumab,

reslizumab, e benralizumab). Sono in corso di sviluppo farmaci per nuovi target (IL-13, IL-4 α receptor, CRTH2, TSLP, IL-25, IL-13, IL-17A receptor, CXCR2/IL-8). [152, 160]

Da notare che nell'AG sono disponibili anche le prime evidenze positive relative al miglioramento dei *patient-reported outcome* ad es., la percezione della malattia e la qualità della vita a seguito di trattamento con omalizumab. [137].

I dati disponibili mostrano buona efficacia delle terapie per l'AG con un adeguato profilo di sicurezza. Tuttavia, allo stato: "*Management of severe uncontrolled asthma is difficult and challenging. Understanding the patient's phenotype characteristics and identifying biomarkers can help us classify the underlying disease endotype and address appropriate therapy in an algorithmic stepwise approach. Treatment options in severe asthma have been enriched in recent years, but unmet needs still exist, especially in T2-low asthma.*" [161]. Così come è da raccomandare: "*further research with a particular focus on key patient-relevant outcomes, including exacerbation frequency and quality of life, in a broad spectrum of adults, including those over 60 years of age.*" [162].

Rimane comunque da assicurare nel tempo la puntuale sorveglianza su eventuali ulteriori effetti collaterali e/o ad eventi avversi più gravi correlabili alle terapie.

Alla luce di quanto finora illustrato dal punto di vista del profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità e considerato da un punto di vista etico, il criterio prioritario per valutare il profilo etico della gestione del paziente con AG è rappresentato dalla salvaguardia della persona malata, a partire dal rispetto della vita fisica e, coordinatamente, della sua qualità. In definitiva, pertanto, su questo parametro si profila allo stato una valutazione etica di segno positivo, raccomandando comunque nel tempo sia la rivalutazione dei dati di efficacia/sicurezza/tollerabilità (anche delle nuove terapie in arrivo o appena rese disponibili) sia il monitoraggio degli effetti collaterali/eventi avversi.

Tuttavia, la rilevanza etica della tecnologia in oggetto non si esaurisce al solo profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità, ma si estende agli aspetti economici (costi sanitari diretti, indiretti, intangibili) e sociali (con riferimento alle istanze di giustizia distributiva). Di questi aspetti ci si occuperà nei successivi paragrafi.

• Rispetto della persona e della sua autonomia responsabile.¹⁶

Come per qualsiasi altra terapia, anche per la gestione del paziente con asma grave (AG) si pone l'istanza relativa

¹⁴ Per ulteriori dettagli cfr. i capitoli e "Inquadramento dell'asma grave: epidemiologia e fattori di rischio, diagnosi e stadiazione" "La gestione delle cronicità in Italia: l'esempio delle malattie croniche respiratorie" del presente report.

¹⁵ Per ulteriori dettagli cfr. i capitoli e "Inquadramento dell'asma grave: epidemiologia e fattori di rischio, diagnosi e stadiazione" "La gestione delle cronicità in Italia: l'esempio delle malattie croniche respiratorie" del presente report.

¹⁶ Questo paragrafo risponde in maniera discorsiva alle seguenti domande dell'EUNETHTA Core model Ethical domain rev. 3.0: "La tecnologia viene impiegata per soggetti particolarmente vulnerabili?" (F0005); "L'implementazione o l'uso della tecnologia ha un impatto sulla capacità o la possibilità di esercitare l'autonomia da parte del paziente?" (F0004); "Vi è la necessità di interventi specifici o azioni suppletive riguardanti l'informazione al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia è utilizzata?" (F0006); "L'implementazione o l'utilizzo della tecnologia influenza l'integrità morale, religiosa o culturale del paziente?" (F0009).

alla dovuta considerazione della libera e responsabile scelta del soggetto ad un piano di cure, considerando la cronicità della terapia per l'AG. Ci riferiamo ad una scelta augurabilmente condivisa con il curante, ai fini di una efficace aderenza ai trattamenti previsti per l'AG.

In linea generale, occorre rammentare che il fondamento etico (prima che deontologico e giuridico) di qualsiasi atto medico-sanitario, e di cui il consenso rappresenta l'atto formale, è costituito dalla relazione operatore sanitario-paziente basata sulla "beneficenza nella fiducia" [163]. Al suo interno si gioca un tempo di informazione che deve rispondere ai seguenti criteri: correttezza, qualità, comprensibilità, libertà e capacità decisionale del soggetto [164], per mettere la persona nelle migliori condizioni possibili di scelta di ciò che è appropriato per la promozione della propria salute e della qualità della vita: nel caso in oggetto l'aderenza alle terapie per l'AG. Il contesto ottimale nel quale curante e curato interagiscono dovrebbe consentire un adeguato esercizio di autonomia da parte del soggetto, interpolato tra una adeguata conoscenza degli elementi in gioco sui quali poi fondare la scelta e l'assunzione responsabile della opzione di cura.

Inoltre, la fondazione etica dell'obbligo da parte del medico di richiedere l'adesione del soggetto (e/o degli aventi diritto in caso di minore), è fondata sul riconoscimento della dignità individuale, alla quale si coordina il cosiddetto "principio di autonomia" entro il limite rappresentato dal bene-vita [165-167].

In questa prospettiva, il medico rappresenta per l'assistito (o per l'avente diritto), il riferimento competente e autorevole dal punto di vista di una informazione completa sul vaccino e sulla meningite.

La letteratura segnala che in una consistente percentuale di pazienti l'asma è inadeguatamente controllato nonostante l'utilizzo dei corticosteroidi e dei beta-agonisti. Questo imperfetto controllo dipende non solo dalla accertata refrattarietà della condizione o dalla inadeguatezza della tecnica inalatoria usata, ma anche da una inappropriata "aderenza". Infatti, l'aderenza all'asma rappresenta ancora una sfida per la gestione dell'AG. Infatti, una recente review [22] indica in sintesi quanto segue:

1. dato che quasi il 50% dei pazienti asmatici è considerato scarsamente aderente ai consigli terapeutici, la valutazione dell'aderenza rappresenta un problema etico dal momento che l'efficacia della terapia della AG dipende fortemente dall'aderenza del paziente alle cure;
2. gli esiti correlati alla salute (scarso controllo, esacerbazioni, ospedalizzazioni, declino della funzionalità polmonare), che sono chiaramente associati all'asma grave, sono spesso aggravati dalla non aderenza con conseguenze anche sui risultati correlati ai pazienti (qualità della vita);
3. il potenziale comportamento associato alla mancata aderenza e tutti gli altri fattori correlati, compresi i tratti psicologici facili da riconoscere, possono aiutare la gestione futura del paziente;

4. gli interventi educativi terapeutici sono stati riconosciuti con un'efficacia scientificamente provata anche se sono necessari sviluppi e miglioramenti, richiedendosi comunque un approccio multidisciplinare;
5. una migliore comprensione delle cause e la gestione personalizzata costituiscono potenziali direzioni sulle quali lavorare, inclusi *culture-specific education programmes* [140].

La letteratura segnala inoltre che senza una obiettiva valutazione della aderenza – dei diversi strumenti finora proposti nessuno è raccomandato di routine [122] - il medico può ricorrere ad un semplice aggiustamento della terapia, talora inappropriato, senza affrontare le ragioni alla base della scarsa aderenza. Per questo motivo è necessaria una obiettiva valutazione della aderenza e la sua verifica empirica (sono stati proposti recentemente anche devices elettronici), a partire da una appropriata informazione al paziente sul tema [116]. Peraltro, tra le cause di scarso controllo dell'asma vanno annoverati anche fattori socioeconomici che possono costituire una barriera sia all'accesso della terapia sia al coinvolgimento del paziente. A tale riguardo, la letteratura [117-118] segnala la sperimentazione sul campo di figure come il "patient advocate" (PA) a supporto del malato nella comunicazione struttura sanitaria-paziente e nell'accesso alle cure. A questo proposito, uno studio qualitativo [117] indica da parte dei pazienti: 1. apprezzamento dell'interazione interpersonale ed educativa; 2. percezione di migliore aderenza; 3. maggiore preparazione nei confronti delle indicazioni dei medici; 4. migliorata comunicazione tra paziente e struttura sanitaria di appartenenza. Infine, il PA quale implemento del coinvolgimento del malato risulta non solo fattibile, ma anche a basso consumo di risorse.

La letteratura segnala che la capacità di autogestione del paziente con AG dipende dall'abilità: 1. di sapersi districare nell'accesso ai servizi sanitari; 2. di usare appropriatamente l'inalatore di corticosteroidi (ICS) e 3. di comprenderne la funzione [119].

È stata anche indagata la relazione tra alfabetizzazione e salute. Nonostante tale relazione sia complessa, gli interventi che spiegano e rispondono ai bisogni di alfabetizzazione sanitaria dei pazienti possono migliorare i risultati dell'asma [121].

Pertanto, la gestione dell'AG richiede di identificare e condividere con il singolo paziente – in modo dinamico, data la tipologia della nosologia - gli obiettivi di cura e le terapie da intraprendere, tenendo in considerazione, oltre alle caratteristiche biofisiche del paziente, anche le sue preferenze culturali/personali e gli aspetti pratici che sono predittivi di una probabile risposta al trattamento. Una gestione ottimale dell'asma prevede dunque una stretta collaborazione tra il paziente affetto da asma e il medico curante, in un setting "interpretativo-deliberativo" [146], che salvaguardi il primato della persona umana. In tal modo, la strategia informativa da parte del medico deve prevedere l'illustrazione di tutti gli aspetti in campo nella prevenzione/gestione

dell'asma grave (benefici/rischi delle terapie disponibili, strategie preventive dei fattori di rischio) alla quale consegue la libera e volontaria aderenza del paziente al piano di cure condivisa con il medico (“*shared decision making*” [SDM]), condivisione particolarmente importante nella relazione curante-curato in tema di malattie allergiche. Infatti, lo SDM migliora l'aderenza terapeutica portando così a migliori risultati clinici [115].

Inoltre, nel caso di specie, la rilevazione del consenso (assenso nel caso di minore) relativo alla gestione dell'AG richiede attenzione ai contenuti e la rilevazione del consenso/assenso tenendo conto dell'età dei pazienti. È evidente che, a seconda dell'età, soprattutto nel caso di minore, occorre modulare diversamente, in termini comprensibili al soggetto, le informazioni su efficacia, sicurezza, tollerabilità, somministrazione e dosi della terapia proposta. Ancora, per un soggetto di 11-12 anni, e a maggior ragione per uno di 14-18, non si può invocare semplicemente la logica del “miglior interesse del bambino”, richiedendo invece un suo attivo coinvolgimento.

Non va peraltro tralasciato il richiamo a un esercizio adeguato dell'autonomia responsabile da parte degli operatori sanitari e delle istituzioni sanitarie coinvolte (finanche nelle figure manageriali ed amministrative), fondato su competenza professionale, coscienza dei valori fondativi della medicina e del Servizio Sanitario, coerenza dei comportamenti con i valori assunti, comunicazione e collaborazione [115].

In definitiva, fatti salvi i requisiti generali di una appropriata informazione da parte del medico ai fini dell'ottenimento del consenso/assenso e tenuto conto delle specificità sopra riportate, non sembrano sussistere ulteriori istanze etico-deontologiche da adempiere nel caso in oggetto.

• Le istanze di giustizia¹⁷

La giustizia - declinata secondo socialità, sussidiarietà e solidarietà e improntata al valore-persona [170-171] - giustifica in linea di principio la disponibilità universale di terapie efficaci per l'asma grave (AG) assicurando al contempo la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti.

In linea generale, le istanze di giustizia richiedono l'esame di due aspetti a valenza etica:

1. la verifica per ogni persona dell'eguale accesso alle terapie per l'AG per uguali bisogni di salute, cioè la capacità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di garantire equitativamente nei territori regionali la disponibilità di una determinata terapia una volta autorizzata dall'autorità regolatoria e, conseguentemente, i necessari requisiti ordinamentali e strutturali/organizzativi;

2. l'accertamento e il perseguimento della sostenibilità economico-finanziaria e organizzativa del SSN nel suo complesso. Ai fini della valutazione delle istanze di giustizia, risulta pertanto indispensabile, una volta accertata l'efficacia della gestione clinica dell'AG, verificare sia l'equità di accesso interregionale e intraregionale, correlata alla omogenea diffusione dei servizi e dei percorsi clinico-assistenziali e organizzativi dedicati all'AG sia la disponibilità di analisi economiche che valutino il rapporto costo-efficacia e il relativo budget impact della tecnologia in oggetto.

Per quanto attiene l'equità di accesso alle terapie per l'AG, il Servizio Sanitario Nazionale è formalmente strutturato in generale ad assicurare alla popolazione terapie efficaci e sicure, accessibili ed efficienti uniformemente sul territorio. Dunque, sussisterebbero tutte le premesse affinché l'equità di accesso alle cure per l'AG sia assicurata.

Per ciò che attiene la capacità/sostenibilità organizzativa del SSN di assicurare la disponibilità delle terapie per l'AG, l'*integrated care* tra ospedale e territorio improntata alla moderna *Medicina di Popolazione* e agli strumenti del *Population Health Management*, la prevenzione dei fattori di rischio attraverso la promozione di stili di vita salubri, la corretta autogestione (empowerment) da parte del paziente/caregiver, la riprogettazione del sistema di presa in carico dei pazienti ad alto impatto terapeutico/assistenziale (come, ad es., il paziente con AG), i sistemi di supporto alle decisioni, le piattaforme informatiche capaci di trasformare il dato in informazione clinica rilevante ed il supporto organizzativo sono fattori decisivi dal punto di vista di politiche sanitarie atte a gestire le patologie croniche come il caso della tecnologia in oggetto. Nel nostro Paese, il Piano Nazionale della Cronicità [5] ha definito la cornice programmatica della gestione delle principali malattie croniche utilizzando il modello dell'*Innovative Care and Chronic Conditions Model* (ICCC).

Tra le strategie utili per riorganizzare i servizi deputati al trattamento della AG sono rilevanti quelle improntate all'analisi sistematica degli esiti di salute attraverso reti cliniche e percorsi integrati, che consenta di diminuire le variazioni ingiustificate e le disuguaglianze nell'assistenza, aspetti che nelle malattie respiratorie croniche sono assai rilevanti.¹⁸

Utilizzando l'approccio di medicina di popolazione, il trattamento dell'AG rappresenta a tutt'oggi un *unmet need* all'interno dell'assistenza ai pazienti asmatici. Nonostante i pz. con AG ammontino al 5-10% della popolazione asmatica, i costi diretti/indiretti si attestano attorno al 50% dei costi totali dovuti all'asma. Le cause sono molteplici: impro-

¹⁷ Questo paragrafo risponde in maniera discorsiva alle seguenti domande dell'EUnetHTA Core model Ethical domain rev. 3.0: “L'implementazione o il ritiro della tecnologia ha un impatto sulla distribuzione delle risorse?” (F0012); “Ci sono fattori che potrebbero impedire a singoli individui o a un gruppo di avere accesso alla tecnologia” (H00012).

¹⁸ Per ulteriori dettagli cfr. il capitolo “La gestione delle cronicità in Italia: l'esempio delle malattie croniche respiratorie”.

prio uso delle risorse necessarie alla diagnosi e al trattamento; sottostima delle diagnosi; erroneo controllo della malattia; mancanza di coordinamento tra i professionisti coinvolti; mancanza di univocità nell'identificazione e nel trattamento dei soggetti affetti.

Conseguentemente, sono necessarie coorti omogenee di pazienti finalizzate sia a valutare meglio le caratteristiche della patologia sia a strutturare una gestione personalizzata dell'AG alla luce della introduzione dei farmaci biologici. Conseguentemente, in Italia – tra altri Paesi – è stato creato il network SANI (Severe Asthma Network Italy), formato da centri aderenti su base volontaria, distribuiti in tutta la Penisola, che però non sono centri di riferimento istituzionali. Inoltre, SANI non è integrata con strutture territoriali di primo livello che dovrebbero fungere da primo accesso per il paziente asmatico.¹⁹ In definitiva, dal punto di vista organizzativo, la situazione è in divenire: al di là dei requisiti ordinali formali che dovrebbero garantire l'equo accesso alle cure per l'AG, rimane un importante lavoro sul campo da svolgere.

Il profilo economico delle terapie per l'asma grave (AG) mostra una certa carenza di studi specifici. Le analisi economiche disponibili indicano un elevato impatto socioeconomico attraverso la perdita di produttività dei pazienti. Infatti, si calcola che il costo totale dell'asma abbia raggiunto l'importo di 33,9 miliardi di euro in Europa nel 2011, con 19,5 miliardi di euro per i costi diretti e 14,4 miliardi per quelli indiretti. In Italia, lo studio *SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes)* ha esaminato un campione di 485 pazienti con asma e ha stimato il costo totale di 1.177,40 € per paziente all'anno nel 2007.²⁰

Una recente review [162] indica “*the asthma costs are very variables from country to country, however we can estimate that a mean cost per patient per year, including all asthmatics (intermittent, mild, moderate and severe asthma) in Europe is \$USD 1,900, which seems lower than USA, estimated mean \$USD 3,100.*”

Due studi spagnoli mostrano che: l'analisi costo/utilità incrementale su un campione spagnolo di 64 pz. con asma da moderato a severo in cura con la combinazione di beclometasone/formoterolo versus l'opzione di trattamento usuale è di €6.256/QALY [143]; il costo medio annuale (inclusivo dei costi diretti/indiretti) dei pz. asmatici adulti è di €1.726, mentre il costo annuo per paziente a carico del Servizio Sanitario nazionale è pari a €1533. [144]

In definitiva, le informazioni allo stato disponibili, indicano un giudizio etico sospensivo relativamente alle istanze di giustizia sulla gestione clinica dell'AG, profilo senz'altro

da rivalutare alla luce dei dati sia di efficacia “real life” sia di ulteriori analisi economiche che consentano una valutazione costo/efficacia e un *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) più vicini alla realtà del nostro Paese. Dal punto di vista organizzativo, la situazione è in divenire: al di là dei requisiti ordinali formali che dovrebbero garantire l'equo accesso alle cure per l'AG, rimane un importante lavoro sul campo da svolgere.

In breve

L'analisi etica complessiva sulla gestione clinica dell'AG evidenzia il seguente profilo:

- In relazione al parametro efficacia/sicurezza/tollerabilità si configura allo stato una valutazione etica di segno positivo, raccomandando comunque nel tempo sia la rivalutazione dei dati di efficacia/sicurezza/tollerabilità (anche delle nuove terapie in arrivo o appena rese disponibili) sia il monitoraggio degli effetti collaterali/eventi avversi.
- In relazione all'esercizio di una autonomia responsabile, fatti salvi i requisiti generali di una appropriata informazione da parte del medico ai fini dell'ottenimento del consenso/assenso e tenuto conto delle specificità sopra riportate soprattutto in tema di aderenza, non sembrano sussistere ulteriori istanze etico-deontologiche da adempiere nel caso in oggetto.
- Le informazioni allo stato disponibili sulle istanze di giustizia in merito sulla gestione clinica dell'AG indicano un giudizio etico sospensivo, in attesa di ulteriori dati sia di efficacia “real life” sia di ulteriori analisi economiche che consentano una valutazione costo/efficacia e un *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) più vicini alla realtà del nostro Paese. Dal punto di vista organizzativo la situazione è in divenire: al di là dei requisiti ordinali formali che dovrebbero garantire l'equo accesso alle cure per l'AG, la creazione di un registro così come della rete SANI, rimane un importante lavoro sul campo da svolgere.

8. Prospettive e messaggi chiave per gli attori del sistema sanitario

Considerando quanto espresso nel presente documento, è possibile delineare delle conclusioni in forma di raccomandazione che siano indirizzate agli attori del sistema sanitario globalmente inteso che, a vario titolo, sono chiamati ad intervenire nella gestione del paziente affetto da asma grave.

1. **Le caratteristiche patologiche e il gravoso carico terapeutico-assistenziale a cui sono sottoposti i pazienti affetti da asma grave richiedono una specifica attenzione.** È prioritario operare per favorire il riconoscimento puntuale del bisogno di salute attraverso la definizione della sottopopolazione target (es. persone nella popolazione affette da asma grave diagnosticato e non diagnosticato) attraverso una migliore e più capillare ca-

¹⁹ Per ulteriori dettagli cfr. il capitolo “Attuale organizzazione dei centri di riferimento per l'asma grave in Italia e possibili prospettive nell'ottica della medicina basata sul valore (Value based Healthcare)” del presente report.

²⁰ Per ulteriori dettagli cfr. il capitolo “La gestione delle cronicità in Italia: l'esempio delle malattie croniche respiratorie”.

pacità di diagnosi e l'applicazione da parte dei professionisti, medici pneumologi e medici di medicina generale in primis, di moderne strategie di *Population Health Management*²¹ capaci di migliorare il trattamento che affligge le persone affette.

2. È necessario superare il modello **dell'attività assistenziale basata su singole prestazioni erogate da diversi attori e passare ad un modello sistemico, strutturato in rete e centrato sul processo assistenziale**, nel quale l'applicazione delle linee guida sia valorizzata all'interno di chiari e ben riconoscibili percorsi integrati di presa in carico del paziente affetto da asma grave.

Tale passaggio può essere raggiunto operando con:

- a. l'utilizzo dell'approccio sistemico, utile in sanità per supportare la messa in comune di singoli servizi, professionisti e tecnologia che condividano il medesimo scopo (es. gestione ottimale dei pazienti con asma grave, diagnosticato e non diagnosticato) e degli obiettivi comuni (es. i) prevenire l'asma, ii) diagnosticare correttamente l'asma, iii) diagnosticare le forme gravi in modo rapido ed accurato, iv) favorire l'engagement del paziente sia come singolo sia a livello di collettività, v) aumentare il valore tecnico-professionale ottimizzando l'utilizzo delle risorse, vi) ridurre le disuguaglianze, vii) favorire il reporting pubblico dei risultati raggiunti, etc.);
 - b. la definizione di reti per la gestione dei pazienti affetti da asma grave, quali modello operativo per raggiungere gli obiettivi del sistema socioassistenziale per la gestione dei pazienti affetti da asma grave. Il modello delle reti ha dimostrato in molti campi, primo tra tutti quello delle malattie rare, sia a livello nazionale (Rete nazionale malattie rare, istituita con il DM n. 279/2001) sia a livello europeo (European Reference Networks - ERNs), di rappresentare una soluzione concreta per la presa in carico appropriata e di qualità di pazienti affetti da una specifica problematica di salute.
 - c. l'emersione di percorsi integrati che facilitino l'interazione tra i vari professionisti attraverso processi codificati e condivisione costante di dati ed informazioni nel rispetto di una presa in carico personalizzata rispetto al bisogno espresso dal paziente affetto da asma grave.
3. **Favorire l'utilizzo e la misurazione costante del dato real-world, capace di guidare al contempo sia le scelte cliniche sia quelle manageriali.** In ottica di *value based*

healthcare, fondamentale è lo sviluppo di piattaforme/cruscotti/reti digitali tra organizzazioni, paziente e professionisti al fine di garantire i) la condivisione della totalità della base dati, ii) l'interazione funzionale e iii) la trasformazione del dato in informazione clinica rilevante.

4. **Favorire l'evoluzione di modelli di pagamento/incentivazione orientati verso pattern outcome-based** nonché l'evoluzione della contrattualizzazione/incentivazione dei medici non più sulla base della singola organizzazione/unità operativa bensì sulla base dei risultati (esiti clinici) raggiunti dal singolo professionista/team funzionale all'interno delle reti per patologia;
5. **Promuovere i dettami della value based healthcare attraverso la sua triplice declinazione** che prevede un'attenzione al valore allocativo (*le risorse vengono allocate nel rispetto del dato epidemiologico e sociodemografico?*), al valore tecnico-professionale (*le risorse a disposizione dell'organizzazione garantiscono la massima performance e i migliori esiti di salute per i pazienti affetti da asma grave?*) e al valore personale (*quanto l'assistenza erogata è in sintonia con il sistema valoriale e la quotidianità vissuta dal paziente e dai professionisti facenti parte del team di cura?*)
6. **I processi e le dinamiche delle strategie di governance della cronicità, quale l'asma grave, necessitano di nuovi ruoli e competenze.** Ciò implica un impegno strutturato ed una formazione alla leadership seria e coerente con tali obiettivi (intesa, concretamente, quale strumento di trasformazione del contesto nel quale si opera) così come di una sinergia efficace tra i vari professionisti, chiamati ad acquisire nuove *skill* e ad esercitare nuove competenze manageriali (es. corretta allocazione delle risorse). Guidare il cambiamento in un sistema complesso quale quello della cronicità significa assumersi responsabilità e supportare coerentemente una visione che, se applicata in modo consapevole, dimostra di poter diventare vera e propria *stewardship* clinica a tutela della salute delle persone affette da asma grave nonché a rischio di svilupparlo.
7. **L'arrivo di nuove tecnologie in grado di favorire migliori esiti migliori nei pazienti affetti da asma grave (es. farmaci immunoterapici) può diventare di reale valore all'interno dei sistemi sanitari soltanto se verrà potenziata l'interazione e la cooperazione virtuosa tra medici specialisti e medici di medicina generale.** Ovvero, tali professionisti sono chiamati a:
 - a. condividere il processo di assistenza tra diagnosi, atto prescrittivo e *referral* appropriato dei pazienti asmatici nel loro insieme;
 - b. identificare appropriatamente il paziente affetto da asma grave nella propria popolazione di riferimento;
 - c. coinvolgere il paziente nel processo di cura garantendo la sicurezza di una presenza costante anche grazie all'utilizzo del web e delle nuove tecnologie (es. telemedicina).

²¹ Il *Population Health Management* migliora la salute della popolazione attraverso la pianificazione basata sul dato epidemiologico e sociodemografico e la fornitura di servizi integrati ad alto impatto. Include la segmentazione, stratificazione e la modellizzazione di impatto per identificare localmente le coorti di persone «a rischio» al fine di disegnare e definire specifici interventi per i) prevenire la malattia, ii) supportare le persone affette da asma grave e iii) ridurre le variazioni ingiustificate negli esiti di salute a livello della medesima popolazione.

8. **Promuovere il censimento, la condivisione e l'espansione geografica delle buone pratiche locali.** I modelli a rete sono per propria natura capaci di generare continuamente nuove connessioni e, in tal senso, possono superare i confini delle singole organizzazioni (ASL, Aree Vaste) e giurisdizioni (Regioni). I modelli *value based*, negli Stati Uniti e nel nord Europa in particolare, assorbono linfa vitale dalla competizione esistente tra i diversi provider per accaparrarsi la preferenza del singolo paziente; questa logica è, a oggi, totalmente estranea all'interno di un sistema universalistico come il Servizio Sanitario Nazionale italiano dove, tuttavia, un approccio basato sulla libera scelta del cittadino e sulla "cooperazione"/emulazione tra differenti organizzazioni/giurisdizioni può allo stesso modo trainare la trasformazione dettata dall'agenda del valore. A tal fine è importante garantire al cittadino informazioni e fonti affidabili, trasparenti e certificate, riguardo agli esiti di salute raggiunti nel campo dell'asma grave nelle varie aree del Paese (es. public reporting).

9. Bibliografia

- World Health Organization (WHO), Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. 2011.
- Baxter S et al. The effects of integrated care: a systematic review of UK and international evidence. *BMC Health Services Research* 2018; 18:350
- Weil AR. The patient engagement imperative. *Health Aff* 2016; 35: 56.
- Grover A et al. An Overview of Chronic Disease Models: A Systematic Literature Review. *Glob J Health Sci.* 2015 Mar; 7(2): 210-227.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale della Cronicità. 2016. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf
- World Health Organization (WHO), Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. 2007.
- Global Initiative for Asthma (GINA), Global Strategy for Asthma Management and Prevention, report: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
- Istituto Italiano di Statistica (ISTAT) (Italian National Institute of Statistics), Principal causes of death in Italy. 2012.
- Istituto Italiano di Statistica (ISTAT) (Italian National Institute of Statistics), Consumption of healthcare resources in Italy. 2013.
- European Respiratory Society (ERS). European Lung White Book Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003 <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/the-cost-of-respiratory-disease/>.
- Dal Negro RW et al. Costs of asthma in Italy: results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respir Med.* 2007;101(12):2511-9. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.011.
- Accordini S et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 93-101.
- Jommi C. I costi sociali e del Servizio Sanitario Nazionale nella gestione dell'asma grave. *Tendenze Nuove* 2/2017.
- NHS Atlas of Variation in Healthcare for People with Respiratory Disease. September 2012.
- Porter ME. (2008) What is Value in Health Care? Harvard Business School. Institute for Strategy and Competitiveness. White Paper.
- Gray JAM (2012). Optimising the value of interventions for populations. *BMJ*2012;345:e6192
- Silenzi A. (2017) Value based Healthcare as a solution for the future of publicly funded healthcare systems. *EBPH* 2017 Vol 14, No 4 doi: <https://doi.org/10.2427/12702>
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Disponibile al sito web: www.ginasthma.org
- Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr;11(2):115-21
- Bel EH et al. Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011 Oct;66(10): 910-7
- Chung KF et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73
- FitzGerald JM et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement, *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017;1(4):199-221
- v. European Lung White Book. Chapter 12. Adult Asthma
- Rapporto Osservasalute 2017. Dimensione cronica delle patologie in Medicina Generale: le "cronicità".
- Hekking PP et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902
- von Bülow A et al. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):759-67
- Maio S et al. AGAVE group. RiTA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy* 2018;73(3):683-695
- Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50
- Paggiaro P, Foresi A. L'asma difficile. *Collana AIPO Nuovi Orizzonti.* 2008
- Canonica GW. Asma, asma grave e i diversi fenotipi. *Tendenze nuove* 2/2017
- Gini R et al. Individuare soggetti con BPCO dai flussi amministrativi: lo studio MATRICE-BPCO dell'Agenas su quattro regioni italiane. XXXIV congresso AIE. Milano. Ottobre 2015
- Cecchini I. Gestione del paziente con asma grave. *Tendenze nuove* 2/2017
- Ministero della Salute. Piano nazionale della cronicità. Disponibile on-line: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf. Ultimo accesso: 27 settembre 2018
- Bettoncelli G et al. Il controllo dell'asma nei pazienti afferenti allo studio del medico di medicina generale. Lo studio ACTIS. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale.* Ottobre 2010. N. 5
- v. "Report. Asma, quanto ci costi? Un nuovo punto di vista su come affrontare e gestire l'asma grave in Europa". *Boston Scientific.* 2015
- Janson C et al. Health care resource utilization and cost for asthma patients regularly treated with oral corticosteroids - a Swedish observational cohort study (PACEHR). *Respir Res.* 2018 Sep 3;19(1):168
- Rice JB et al. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2017 Nov;39(11):2216-2229

38. Lefebvre P et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Dec;136(6):1488-1495
39. Cabon Y et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy: J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2017;47(1):129-38
40. Busse W et al. Anti-IL5 treatments in severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Sep 8. pii: S0091-6749(18)31278-8
41. Determina 20 febbraio 2017. Rettifica della determina n. 75/2017 del 19 gennaio 2017, relativa al medicinale per uso umano «Nucala». (Determina n. 332/2017). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.49 del 28-02-2017*
42. Determina 6 aprile 2018. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, di taluni medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata. (Determina n. 560/2018). *Gazzetta Ufficiale serie Generale n. 96 del 26-4-2018*
43. Determina 10 marzo 2017. Classificazione, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano «Cinquaero», approvato con procedura centralizzata. (Determina n. 423/2017). *Gazzetta Ufficiale serie Generale n. 79 del 4-4-2017*
44. Haldar P et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *The New Engl J Med.* 2009;360(10):973-84
45. Pavord ID et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651-9
46. Ortega HG et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England J Med.* 2014;371(13):1198-207
47. Bel EH et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *The New Engl J Med.* 2014;371(13):1189-97
48. Powell C et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):Cd010834
49. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 23 June 2016. EMA/403687/2016. Disponibile on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003912/WC500209307.pdf (ultimo accesso in data 04/11/2018)
50. Castro M et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respiratory Med.* 2015;3(5):355-66
51. Bjermer L et al. Reslizumab for inadequately controlled Asthma with elevated blood Eosinophil levels: A Randomized Phase 3 study. *Chest* 2016;150:789-98
52. Li J et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2017;54(3):300-7
53. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 9 November 2017. EMA/727638/2017. Disponibile on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004433/WC500238040.pdf (ultimo accesso in data 04/11/2018)
54. v. Fasenra. Annex 1. "Summary of product characteristics"
55. FitzGerald JM et al; CALIMA study investigators. Benralizumab, an antiinterleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2128-41
56. Bleecker ER et al; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2115-27
57. Nair P et al; ZONDA Trial Investigators.. Oral Glucocorticoid-Sparing effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New Engl J Med.* 2017;376 (25):2448-58
58. Gray JAM, Ricciardi W. 2009. Per una sanità di valore. *Collana SIMM, edizioni Iniziative Sanitarie.*
59. Fulford KW. The value of evidence and evidence of values: bringing together values-based and evidence-based practice in policy and service development in mental health. *J Eval Clin Pract.* 2011;17(5):976-987.
60. Wieten S. 'What the patient wants': an investigation of the methods of ascertaining patient values in evidence-based medicine and values-based practice. *J Eval Clin Pract.* Epub 2015 Oct 30.]
61. Dunbar-Rees R et al. From volume to value? Can a value-based approach help deliver the ambitious aims of the NHS cardiovascular disease outcomes strategy?. *Heart.* 2014;100(11):827-832.
62. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010;363(26):2477-2481.
63. Kaplan R et al. "Managing Healthcare Costs and Value." *Strategic Finance* 98, no. 7 (January 2017): 24-33.
64. Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-72.
65. Gray J.A. (2012). Optimising the value of interventions for populations. *BMJ* 2012;345:e6192
66. Gray, J. A. (2013). The shift to personalised and population medicine. *The Lancet*, 382(9888), 200-201.
67. v. World Allergy Organisation, 2005
68. Senna et al. SANI-Severe Asthma Network in Italy: a way forward to monitor severe asthma. *Clin Mol Allergy* (2017) 15:9
69. Carr TG, Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity. *World Allergy Organization Journal* (2016) 9:41
70. Cecchini I. Gestione appropriata dell'Asma Grave. Capitolo 3. *Fondazione Smith Kline.* 2017 Vol(2).
71. Canonica. Presentazione SANI. Disponibile su: <http://www.humanitas.it/news/21354-asma-grave-prof-canonica-presenta-to-sani-network-dei-centri-italiani-eccellenza>.
72. Bacci et al. Asma Grave: Diagnosi e terapia. Nasce il "Percorso Pisa". Apr 28 2017 <http://pisamedica.it/2017/04/asma-grave-diagnosi-e-terapia-nasce-il-percorso-pisa/>.
73. Maio S et al. RiTA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry S. *Allergy.* 2018;73:683-695, www.sani-asma.org
74. Djukanović R et al. The era of research collaborations: new models for working together. *Eur Respir J* (2017).
75. Haines M et al. Determinants of successful clinical networks: the conceptual framework and study protocol. *Implementation Science* 2012, 7:16
76. Sacket D et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
77. Haynes RB et al. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP J Club.* 2002;136:A11-A14
78. Lalande A. *Vocabulaire technique et critique de la philosophie*, 11.a ed., Paris: Presses Universitaires de France, 1991
79. Kluckhohn, C. K. (1951). Values and value orientations in the theory of action. In T. Parsons and E. A. Shils (Eds.), *Toward a*

- general theory of action. Cambridge, MA: Harvard University Press.
80. Rokeach M. The nature of human values. *New York: free press*, 1973. 438 pp
 81. De Finance J., *Éthique Générale*, Roma: PUG, 1967.
 82. Hills MD (2002). Kluckhohn and Strodtbeck's Values Orientation Theory. *Online Readings in Psychology and Culture*, 4(4)
 83. Schwartz SH (2012). An Overview of the Schwartz Theory of Basic Values. *Online Readings in Psychology and Culture*, 2(1).
 84. Bergmann MM. A Theoretical Note on the Differences Between Attitudes, Opinions, and Values. 1998. *The Swiss Political Science Review*
 85. Smith TS et al. (1991). Clinical ethical decision making: An investigation of the rationales used to justify Professional Psychology: *Research and Practice*, 22(3), 235-239.
 86. Brown GC et al. Health care in the 21st century: evidence-based medicine, patient preference-based quality, and cost effectiveness. *Qual Manag Health Care* 2000;9:23-31.
 87. Lavalley DC et al. Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care. *Health Aff (Millwood)*. 2016 Apr;35(4):575-82.
 88. Guadagnoli E, Ward P. Patient participation in decision-making. *Soc Sci Med* 1998;47:329-39; Coulter A. Partnerships with patients: the pros and cons of shared clinical decision-making. *J Health Serv Res Policy* 1997;35:276-81
 89. Brown GC. Value-based medicine: the new paradigm. *Curr Opin Ophthalmol*.2005;16(3):139-140.
 90. Brown M et al. Evidence-based to value-based medicine. Chicago: American Medical Association Press, 2005.
 91. Brown MM, Brown GC. Update on value-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:183-189.
 92. Bae JM. Value-based medicine: concepts and application. *Epidemiol Health*. 2015 Mar 4;37:e2015014.
 93. Woodbridge K, Fulford KWM: *Whose Values? A Workbook for Values-Based Practice in Mental Health Care* London, UK: The Sainsbury Centre for Mental Health; 2004.
 94. Elwyn G et al. Implementing shared decision-making: consider all the consequences. *Implementation Scienc* (2016) 11:114. DOI 10.1186/s13012-016-0480-9
 95. Marzorati C, Pravettoni G. Value as the key concept in the health care system: how it has influenced medical practice and clinical decision-making processes. *J Multidiscip Healthc*. 2017 Mar 21;10:101-106.
 96. Fulford KWM. Ten principles of values-based medicine. In: Radden J (ed.). *The philosophy of psychiatry: a companion*. New York: Oxford University Press, 2004. 205-234.
 97. Fulford KW. The value of evidence and evidence of values: bringing together values-based and evidence-based practice in policy and service development in mental health. *J Eval Clin Pract*. 2011;17(5):976-987.
 98. Petrova M et al. Values-based practice in primary care: easing the tensions between individual values, ethical principles and best evidence. *Br J Gen Pract* 2006;56:703-709.
 99. Parker M. Overstating values: medical facts, diverse values, bioethics and values-based medicine. *Bioethics*. 2013 Feb;27(2):97-104.
 100. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2221-6.
 101. Sgreccia E. *Manuale di Bioetica. I. Fondamenti ed etica biomedica*. Milano: Vita e Pensiero, 2007.
 102. Pellegrino ED, Thomasma DC. *For the patient's good: the restoration of beneficence in health care*. Cambridge (MA): Oxford University Press, 1988.
 103. Department of Health. *The expert patient: a new approach to chronic disease management for the 21st century*. London: Department of Health, 2001
 104. Gibson PG et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review CD 001005). In: *The Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
 105. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. *Eur Respir J* 2000;16:333-48.
 106. Engelkes M et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015 Feb;45(2):396-407.
 107. Kusch MK et al. How to meet patients' individual needs for drug information - a scoping review. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Nov 6;12:2339-2355.
 108. Patient-Centered Outcomes Research Institute. <http://www.pcori.org/research-we-support/pcor/> PCORI Engagement Rubric 2016. <http://www.pcori.org/sites/default/files/Engagement-Rubric.pdf>
 109. Shippee ND et al. Patient and service user engagement in research: a systematic review and synthesized framework. *Health Expect* 2015; 18: 1151-66
 110. Jones JM et al. Identifying motivations and barriers to patient participation in clinical trials. *J Cancer Educ* 2006; 21: 237-42.
 111. Viswanathan M et al. Community-based participatory research: assessing the evidence. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004; (99): 1-8
 112. Sullivan P, Goldmann D. The promise of comparative effectiveness research. *JAMA* 2011; 305: 400-1.
 113. Concannon TW et al. A systematic review of stakeholder engagement in comparative effectiveness and patient-centered outcomes research. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 1692-701
 114. Burke JG et al. PCOR, CER, and CBPR: alphabet soup or complementary fields of health research? *Clin Transl Sci* 2013; 6: 493-6
 115. Tapp H et al. Comparative effectiveness of asthma interventions within a practice-based research network. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 188
 116. Tapp H et al. Adapting community based participatory research (CBPR) methods to the implementation of an asthma shared decision making intervention in ambulatory practices. *J Asthma* 2014; 51: 380-90.
 117. Kuhn L et al. Planning for action: the impact of an asthma action plan decision support tool integrated into an Electronic Health Record (EHR) at a large health care system. *J Am Board Fam Med* 2015; 28: 382-93
 118. Tapp H et al. Results from a pragmatic prospective cohort study of adults and children: shared decision making improves outcomes for children with asthma (accepted for publication). *J Asthma* 2016; 4: 1-11.
 119. Tapp H et al. Comparing traditional and participatory dissemination of a shared decision-making intervention (ADAPT-NC): a cluster randomized trial. *Implement Sci* 2014; 9:158
 120. National Asthma Education and Prevention Program. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel Report 2*. Publication No. 97-4051 Bethesda, MD: NIH/National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997
 121. Gibson PG et al. Self-management, autonomy, and quality of life in asthma. *Chest* 1995;107: 1003-8
 122. Halligan A. The importance of values in healthcare. *J R Soc Med*. 2008 Oct 1; 101(10): 480-481.
 123. C. Maslach, M. Leiter. Early predictors of job burnout and engagement. *Journal of Applied Psychology*, 93 (2008), pp. 498-512

124. Shanafelt TD et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population. *Archives of Internal Medicine*, 172 (2012), pp. 1377-1385.
125. Bakker AB et al. Validation of the Maslach Burnout Inventory – General Survey: An Internet study. *Anxiety, Stress, & Coping: An International Journal*, 15 (2002), pp. 245-260.
126. Peile E. Evidence-based medicine and values-based medicine: partners in clinical education as well as in clinical practice. *BMC Med*. 2013; 11: 40.
127. v. health technology. In: <http://htaglossary.net/health+technology> (accesso del 26.10.18).
128. Van der Wilt GJ et al. The ethics of assessing health technologies. *Theor Med Bioeth* 2001;21(1):103-15.
129. Sacchini D et al. Health technology assessment (HTA): ethical aspects. *Med Health Care Philos* 2009;12(4):453-7.
130. Sacchini D et al. Gli approcci alle valutazioni etiche nei processi di Health Technology Assessment. *Medicina e Morale* 2008;2:319-49.
131. Pasternack I et al. Testing the HTA core model: experiences from two pilot projects. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25 Suppl 2:21-7.
132. Bakke Lysdahl K et al., Comprehensive Assessment of Complex technologies: Integrating Various Aspects in Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*; 2017;33(5):570-6.
133. Assasi N et al. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Apr;14(2):203-20
134. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model@ version 3.0 for the full assessment of Diagnostic Technologies, Medical and Surgical Interventions, Pharmaceuticals and Screening Technologies. 2016. In: www.htacoremodel.info/Browse-Model.aspx (ultimo accesso del 02/07/2018).
135. Sacchini D et al. La valutazione della dimensione etica. in Cicchetti A, Marchetti M. (a cura di). *Manuale di Health Technology Assessment*, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010:173-90.
136. Sgreccia E. *Manuale di Bioetica. I. Fondamenti ed etica biomedica*. Milano: Vita e Pensiero, 2007.
137. Carrasco de Paula I. Il concetto di persona e la sua rilevanza assiologica: i principi della bioetica personalista. *Medicina e Morale* 2004;2:265-78.
138. Canonica GW et al. Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. *World Allergy Organ J*. 2018 Nov 1;11(1):33. doi: 10.1186/s40413-018-0214-3.
139. Blaiss MS et al. Shared decision making for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Sep 7. pii: S1081-1206(18)30710-5. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.019. [Epub ahead of print]
140. Mokoka MC et al. In patients with severe uncontrolled asthma, does knowledge of adherence and inhaler technique using electronic monitoring improve clinical decision making? A protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017 Jun 15;7(6):e015367. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015367.
141. Korwin A et al. Exploring Patient Engagement: A Qualitative Analysis of Low-Income Urban Participants in Asthma Research. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov - Dec;5(6):1625-1631.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.022. Epub 2017 May 10.
142. Apter AJ et al. A patient advocate to facilitate access and improve communication, care, and outcomes in adults with moderate or severe asthma: Rationale, design, and methods of a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2017 May;56:34-45. doi: 10.1016/j.cct.2017.03.004. Epub 2017 Mar 14.
143. Perez L et al. A health care navigation tool assesses asthma self-management and health literacy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1593-1599.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.043. Epub 2016 Oct 13.
144. García-Ruiz AJ et al. Quality of life of patients with asthma on beclomethasone/formoterol. Cost-utility analysis. *Semergen*. 2016 May-Jun;42(4):225-34. doi: 10.1016/j.semerg.2015.05.004. Epub 2015 Jul 6.
145. Apter AJ et al. The association of health literacy with adherence and outcomes in moderate-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):321-7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.014. Epub 2013 Apr 13.
146. Bourdin A et al. Adherence in severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012Nov;42(11):1566-74. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04018.x.
147. Martínez-Moragón E et al. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study. *Arch Bronconeumol*. 2009 Oct;45(10):481-6. doi: 10.1016/j.arbres.2009.04.006. Epub 2009 Jun 13.
148. Clark VL et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* (2017) 22, 1262–1275. doi: 10.1111/resp.13134
149. Carr TF, Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity. *World Allergy Organization Journal* (2016) 9:41. DOI 10.1186/s40413-016-0131-2
150. Hossny E et al. Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organization Journal* (2017) 10:28. DOI 10.1186/s40413-017-0159-y
151. Gherasim A, Dao A, Bernstein JA. Confounders of severe asthma: diagnoses to consider when asthma symptoms persist despite optimal therapy. *World Allergy Organization Journal* (2018) 11:29. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0207-2>
152. Kim H et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2017) 13:48. DOI 10.1186/s13223-017-0219-4
153. Humbert M et al. Controversies and opportunities in severe asthma. *Purpose Curr Opin Pulm Med* 2018, 24:83–93. DOI:10.1097/MCP.0000000000000438
154. NICE. Chronic asthma management. Guideline NG80. 2017
155. Canonica GW et al. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018, 18:51–58. DOI:10.1097/ACI.0000000000000416
156. Canonica GW et al. Therapeutic interventions in severe asthma. *World Allergy Organization Journal* (2016) 9:40. DOI 10.1186/s40413-016-0130-3
157. McDonald VM et al. Severe asthma: Current management, targeted therapies and future directions—A roundtable report. *Respirology* (2017) 22, 53–60. doi: 10.1111/resp.12957
158. Fait ML, Wenzel SE. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 January;9(1):3-14.
159. Poon AH, Hamid Q. Severe Asthma: Have We Made Progress? *AnnalsATS* 2016;13(S1):S68-S77.
160. Fitzpatrick AM. Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(1): 11–19. doi:10.1016/j.jaip.2015.10.008.
161. Zhu L et al. Potential new targets for drug development in severe asthma. *World Allergy Organization Journal* (2018) 11:30. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0208-1>
162. Zervas E et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00125-2017 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00125-2017>].
163. Gatheral TL et al. Personalised asthma action plans for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD011859. DOI: 10.1002/14651858.CD011859.pub2.

164. McCallum GB et al. Culture-specific programs for children and adults from minority groups who have asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 22;8:CD006580. doi: 10.1002/14651858.CD006580.pub5.
165. Nunes C et al. Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice* (2017) 3:1. DOI 10.1186/s40733-016-0029-3
166. Pellegrino ED, Thomasma DC. For the patient's good: the restoration of beneficence in health care. Cambridge (MA): Oxford University Press, 1988.
167. Comitato Nazionale per la Bioetica. Informazione e consenso all'atto medico. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1992.
168. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici-Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO). Codice di Deontologia medica, 2014. Disponibile online: <http://www.fnomceo.it/fnomceo/Codice+di+Deontologia+Medica+2014.html?t=a&id=115184> (ultimo accesso: 12 novembre 2018).
169. Fiori A. Il dovere del medico di informare il paziente: senza più limiti? *Medicina e Morale* 2000; 3:443-7.
170. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2221-6.
171. Palazzani L. Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie. *Medicina e Morale* 1996; 5: 901-921;
172. Spagnolo AG, Sacchini D, Pessina A, Lenoci M. Etica e giustizia in sanità. Questioni generali, aspetti metodologici e organizzativi. Milano: McGraw-Hill, 2004.