

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/283669573>

Direct and indirect costs associated with respiratory allergic diseases in Italy. A probabilistic cost of illness study.

ARTICLE *in* RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA · OCTOBER 2015

DOI: 10.1701/2032.22086

READS

29

5 AUTHORS, INCLUDING:



Andrea Marcellusi

University of Rome Tor Vergata

64 PUBLICATIONS 172 CITATIONS

SEE PROFILE



Raffaella Viti

University of Rome Tor Vergata

9 PUBLICATIONS 5 CITATIONS

SEE PROFILE



Cristoforo Incorvaia

Istituti Clinici di Perfezionamento

334 PUBLICATIONS 3,795 CITATIONS

SEE PROFILE



Francesco Saverio Mennini

University of Rome Tor Vergata

85 PUBLICATIONS 241 CITATIONS

SEE PROFILE

Costi diretti e indiretti associati a malattie allergiche respiratorie in Italia. Uno studio probabilistico di cost of illness

Andrea Marcellusi¹, Raffaella Viti¹, Cristoforo Incorvaia², Samuele E. Burastero³, Francesco Saverio Mennini^{1,4}

Riassunto. Introduzione e scopo. Le allergie respiratorie, tra cui rinite allergica e asma allergico, rappresentano un costo medico ed economico gravante in tutto il mondo. In Italia, nonostante la loro dimensione e il peso economico-sociale, non sono disponibili dati sui costi associati alla gestione delle malattie allergiche respiratorie. L'obiettivo di questo studio è quello di stimare il costo medio annuo sostenuto dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e dalla società italiana, causato dalle allergie respiratorie e le loro principali comorbidità. **Metodi.** È stato sviluppato un modello probabilistico di cost of illness in grado di stimare una misura aggregata dell'onere economico associato alle allergie respiratorie e le loro principali comorbidità, in termini di costi diretti e indiretti. È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura per identificare sia il costo per caso (espresso in valore presente), sia il numero di nuovi pazienti colpiti, applicando un metodo di stima basato sull'incidenza. I costi diretti sono stati stimati, secondo l'approccio bottom-up, moltiplicando i dati epidemiologici italiani con i costi di ospedalizzazioni, farmaci e gestione della malattia derivanti dalla letteratura. I costi indiretti sono stati calcolati sulla base di perdita di produttività secondo l'approccio del capitale umano. Inoltre, per testare la robustezza dei risultati, sono state effettuate un'analisi di sensitività probabilistica, in grado di definire gli intervalli di confidenza (IC 95%) e un'analisi di sensibilità a una via. **Risultati.** Nel complesso, il burden economico complessivo connesso alle allergie respiratorie e le loro principali comorbidità è di € 7,33 (IC 95%: € 5,99-€ 8,82) miliardi di euro, di cui il 27,5% è stato associato a costi indiretti (€ 2,02; IC 95%: € 1,72-€ 2,34 miliardi) e il 72,5% con costi diretti (€ 5,32; IC 95%: € 4,04-€ 6,77 miliardi). Per asma allergico, rinite allergica, rinite allergica e asma combinati, ipertrofia dei turbinati e congiuntivite allergica, il modello stima una spesa media annua di € 1,35 (IC 95%: € 1,14-€ 1,58) miliardi, € 1,72 (IC 95%: € 1,14-€ 2,43) miliardi, € 1,62 (€ 0,91-€ 2,53) miliardi, € 0,12 (€ 0,07-€ 0,17) miliardi, € 0,46 (€ 0,16-€ 0,92) miliardi rispettivamente. **Conclusioni.** A nostra conoscenza, questo è il primo studio in cui si è cercato di stimare l'onere complessivo associato alle malattie respiratorie causate dalle allergie nel nostro Paese. Di conseguenza, è risultato difficile fare confronti diretti con i risultati di altri studi pubblicati. Tuttavia, il burden economico evidenziato sembra essere in linea con altri studi che definiscono i costi economici delle malattie respiratorie rilevanti, in particolare di rinite e asma allergico. In conclusione, il presente lavoro può rappresentare un efficiente strumento di riferimento per i decisori pubblici che vogliono comprendere adeguatamente gli aspetti economici generati dalla gestione delle malattie allergiche.

Parole chiave. Asma, costo di malattia, malattie allergiche.

Direct and indirect costs associated with respiratory allergic diseases in Italy. A probabilistic cost of illness study.

Summary. Background. The respiratory allergies, including allergic rhinitis and allergic asthma, represent a substantial medical and economic burden worldwide. Despite their dimension and huge economic-social burden, no data are available on the costs associated with the management of respiratory allergic diseases in Italy. The objective of this study was to estimate the average annual cost incurred by the National Health Service (NHS), as well as society, due to respiratory allergies and their main co-morbidities in Italy. **Methods.** A probabilistic prevalence-based cost of illness model was developed to estimate an aggregate measure of the economic burden associated with respiratory allergies and their main co-morbidities in terms of direct and indirect costs. A systematic literature review was performed in order to identify both the cost per case (expressed in present value) and the number of affected patients, by applying an incidence-based estimation method. Direct costs were estimated multiplying the hospitalization, drugs and management costs derived by the literature with the Italian epidemiological data. Indirect costs were calculated based on lost productivity according to the human capital approach. Furthermore, a one-way and probabilistic sensitivity analysis with 5,000 Monte Carlo simulations were performed, in order to test the robustness of the results and define the proper 95% Confidence Interval (CI). **Results.** Overall, the total economic burden associated with respiratory allergies and their main co-morbidities was € 7.33 billion (95% CI: € 5.99-€ 8.82). A percentage of 27.5% was associated with indirect costs (€ 2.02; 95% CI: € 1.72-€ 2.34 billion) and 72.5% with direct costs (€ 5.32; 95% CI: € 4.04-€ 6.77 billion). In allergic asthma, allergic rhinitis, combined allergic rhinitis and asthma, turbinate hypertrophy and allergic conjunctivitis, the model estimate an average annual economic burden of € 1.35 (95% CI: € 1.14-€ 1.58) billion, € 1.72 (95% CI: € 1.14-€ 2.43) billion, € 1.62 billion (€ 0.91-€ 2.53) billion, € 0.12 (€ 0.07-€ 0.17) billion, € 0.46 (€ 0.16-€ 0.92) billion respectively. **Conclusions.** To our knowledge, this is the first study in which direct costs (incurred by NHS) and indirect ones (incurred by the society) were taken into account to estimate the overall burden associated with respiratory allergies and their main co-morbidities in our Country. In conclusion, this work may be considered an efficient tool for public decision-makers to correctly understand the economic aspects involved by the management and treatment of respiratory allergies-induced diseases in Italy.

Key words. Allergic diseases, asthma, cost-of-illness.

¹Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, Faculty of Economics, University of Rome Tor Vergata; ²Allergy/Pulmonary Rehabilitation, ICP Hospital, Milano; ³San Raffaele Scientific Institute, Milano; ⁴Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University, London, UK.

Pervenuto il 3 marzo 2015. Accettato dopo revisione il 25 giugno 2015.

Introduzione

La prevalenza delle malattie respiratorie di natura allergica sta crescendo in tutto il mondo; l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che circa il 30%-40% della popolazione mondiale è affetta da una o più patologie allergiche¹. Le principali malattie respiratorie di natura allergica possono essere identificate in rinite allergica e asma allergico, le quali non sono altro che l'espressione di uno stato infiammatorio che si estende dalle vie aeree superiori a quelle inferiori.

La rinite allergica è una condizione scatenata da allergeni specifici, spesso associata a congiuntivite con lacrimazione e prurito che colpisce in media il 24% della popolazione europea^{2,3} e secondo una stima il 16,8% in Italia⁴. Le linee-guida ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) per le riniti allergiche, redatte in collaborazione con il WHO (World Health Organization) e approvate da numerose società scientifiche internazionali classificano la rinite allergica in base alla durata dei sintomi in "intermittente" o "persistente" e, in base alla severità degli stessi, in "lieve" o "moderata-severa".

In molti studi è stato riscontrato che la rinite si associa spesso all'asma e costituisce fattore di rischio per la sua insorgenza⁵⁻⁷. L'asma allergico è una malattia infiammatoria a carico dell'albero bronchiale, che colpisce circa il 5% dei soggetti che vivono nei Paesi occidentali, caratterizzata da tosse e crisi di broncospasmo responsabili di difficoltà respiratoria di gravità variabile. La valutazione del tipo di asma (intermittente o persistente, acuto o cronico) e del grado di gravità si basa sulle linee-guida GINA (Global Initiative for Asthma), proposte da società scientifiche internazionali e universalmente riconosciute, che permettono un inquadramento diagnostico uniforme e un trattamento ottimale.

Appare chiaro che la qualità della vita dei pazienti affetti da patologie di forma allergica è spesso gravemente compromessa così come la vita sociale, la carriera lavorativa o il rendimento scolastico^{8,9}. Il costo di queste malattie non risiede solo nella compromissione fisica e sociale, ma anche in un onere finanziario, se si considera che asma e rinite sono un possibile fattore causale di diverse malattie concomitanti come congiuntivite, sinusite, ipertrofia dei turbinati, disturbi del sonno, ecc.¹⁰.

Secondo il Rapporto OSMED, nel 2012 in Italia ogni giorno sono state assunte 95 dosi di farmaci respiratori per 1.000 abitanti (5° posto per categoria a DDD) con una spesa complessiva di € 1,7 miliardi dei quali € 1,1 miliardi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e € 0,6 miliardi a carico del cittadino per farmaci acquistati direttamente in farmacia per automedicazione o non rimborsati dal SSN¹¹. In particolare, la prima categoria terapeutica in termini di consumi e di spesa è rappresentata dagli antiasmatici adrenergici e altri antiasmatici (11,7 DDD/1000 ab. die e

€ 8,0 pro capite), seguiti dagli anticolinergici (€ 2,9 pro capite) e dai glicocorticoidi (€ 2,7 pro capite); seguono, invece, nel consumo i glicocorticoidi (10,3 DDD/1000 ab. die) e gli altri antistaminici per uso sistemico (6,3 DDD/1000 ab. die)¹¹.

L'obiettivo di questa analisi è di sistematizzare le informazioni epidemiologiche ed economiche disponibili per il nostro Paese e stimare il peso economico annuo sostenuto dalla società per il monitoraggio, il trattamento e la cura delle malattie respiratorie di natura allergica. Al fine di perseguire l'obiettivo preposto è stato realizzato un modello per la stima dei costi associati al trattamento e alla cura delle allergie respiratorie nel contesto nazionale considerando sia la prospettiva del SSN sia quella sociale tramite l'inclusione dei costi indiretti.

Metodi

STRUTTURA DEL MODELLO

Per la stima dei costi associati alle allergie in Italia, è stato sviluppato un modello di cost of illness (COI) probabilistico al fine di ricostruire la distribuzione e la numerosità dei pazienti trattati per ciascuno stato di malattia causato dalle allergie. Lo studio mira alla stima dei costi nella prospettiva sociale, in altre parole, i costi che devono sostenere il SSN e la società. Coerentemente con tale visione di analisi, sono stati stimati sia i costi diretti sanitari dei pazienti considerati, sia i costi indiretti intesi come perdita di produttività dei pazienti attribuibile alla malattia. Per la stima dei costi diretti è stato utilizzato un approccio bottom-up, ampiamente utilizzato in analisi di questo genere¹²⁻¹⁴. Tale criterio prevede di stimare i costi diretti del trattamento della malattia moltiplicando il suo costo medio per la prevalenza della malattia stessa. Dato che asma, rinite allergica e patologie correlate prevedono diversi trattamenti secondo lo stato di malattia e il suo decorso, il costo medio del trattamento è stato ottenuto sommando i trattamenti specifici con i dosaggi medi, che sono parte dell'intera terapia. Il metodo si ripete per ogni tipo di cura associata a ogni patologia causata da allergie. Per la stima dei costi indiretti è stato scelto l'utilizzo dello Human Capital Approach o Metodo del Capitale Umano; ciò equivale a misurare i costi in termini di deficit di guadagni dovuti alla perdita di produzione causati dalla malattia¹⁵. Le informazioni riguardanti questo tipo di costi sono molto difficili da trovare, e per questa ragione il calcolo dei costi totali indiretti è stato possibile solo attraverso la stima dei costi dovuti all'assenza dal lavoro (giornate di lavoro perse a causa della malattia). Il modello ha previsto un orizzonte temporale di un anno, considerando come analisi dei costi l'anno 2013.

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Al fine di raccogliere tutti i dati necessari per la ricostruzione della storia naturale delle patologie causate dalle allergie, è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura tramite i principali database elettronici disponibili in letteratura come MEDLINE (PubMed) e la Cochrane Library. Inoltre, con l'obiettivo di includere nell'analisi anche ulteriori studi rilevanti per il contesto nazionale (letteratura grigia), sono stati consultati i siti

web delle istituzioni ufficiali, ISTAT (Istituto nazionale di statistica)¹⁶, Ministero della Salute¹⁷ e il sito EpiCentro, il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute che raccoglie articoli pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)¹⁸. Infine, un'ulteriore ricerca è stata effettuata interrogando i database online di ulteriori riviste di economia sanitaria peer-review in lingua italiana di rilievo nazionale come *PharmacoEconomics Italian Research Articles* (Springer) e *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici* (SEED)^{19,20}. Maggiori dettagli sui criteri di ricerca utilizzati vengono riportati nella tabella 1.

La ricerca ha riguardato gli articoli in lingua inglese o italiana, pubblicati fino al 2014, in riferimento allo specifico contesto italiano, ed è stata articolata considerando due grandi raggruppamenti tematici: il primo epidemiologico, con l'obiettivo di estrarre dati epidemiologici relativi alle patologie allergiche; il secondo economico, con lo scopo di indagare sui dati di costo gravanti sul SSN e sulla società.

Per l'inclusione, due ricercatori hanno indipendentemente rivisto gli studi, utilizzando il titolo, l'abstract o il testo in esteso. Le discrepanze sono state discusse e risolte mediante analisi e confronto con altri esperti. Tutti gli studi utilizzati per la determinazione dei parametri epidemiologici ed economici dovevano soddisfare almeno uno dei seguenti criteri di inclusione:

- gli studi riconducono a dati epidemiologici con particolare interesse a dati di prevalenza derivati da database di popolazione, indagini nazionali o da registri delle patologie allergiche quali: asma, rinite e

patologie correlate (congiuntivite, sinusite, otite, alterazioni maxillofacciali, disturbi del sonno);

- gli studi riconducono a risultati di studi osservazionali di dati epidemiologici sulle malattie indotte da allergie e i loro costi diretti e/o indiretti associati, osservati contemporaneamente nella stessa coorte di pazienti;
- gli studi riportano dati di costo rilevanti per asma, rinite allergica e le patologie correlate rilevati sul territorio italiano inclusi in analisi dei costi dal punto di vista del paziente;
- gli studi riconducono dati sui costi diretti valutati dal punto di vista del debitore, ed espressi in valori monetari per gruppi ospedalieri correlati alla malattia (DRG) e delle tariffe ambulatoriali. Tutte le attività aggregate del sistema DRG includono gli interventi chirurgici, materiali e personale per ogni singola diagnosi stabilendo la tariffa di rimborso, che corrisponde alla somma di tutti gli interventi forniti²¹.

Altri studi o valutazioni economiche che non rispondevano ai criteri d'inclusione sopra menzionati sono stati esclusi. Al termine del processo di revisione sistematica sono stati identificati 7 articoli per il raggruppamento tematico epidemiologico e 10 per il raggruppamento tematico economico riguardanti le patologie correlate le allergie respiratorie (figura 1)²².

PARAMETRI EPIDEMIOLOGICI

La stima della prevalenza dei soggetti con rinite allergica sul territorio italiano è risultata pari al 16,9%

Tabella 1. Termini per la ricerca utilizzati nei databases di PubMed e nei motori di ricerca dei siti web di istituzioni ufficiali, riviste scientifiche, società scientifiche e associazioni di medici e pazienti.

Database	Criterio di estrazione per dati epidemiologici	Record estratti	Criterio di estrazione per dati di costo	Record estratti
PubMed	(allergic rhinitis[Title] OR allergic disease[Title] OR allergic asthma[Title] OR respiratory allergies[Title]) AND ((“sinusitis”[MeSH Terms] OR “sinusitis”[All Fields]) OR (“conjunctivitis”[MeSH Terms] OR “conjunctivitis”[All Fields]) OR maxillofacial disorders[All Fields] OR (“otitis”[MeSH Terms] OR “otitis”[All Fields]) OR (“dyssomnias”[MeSH Terms] OR “dyssomnias”[All Fields] OR (“sleep”[All Fields] AND “disturbance”[All Fields]) OR “sleep disturbance”[All Fields]) OR (“hypertrophy”[MeSH Terms] OR “hypertrophy”[All Fields])) AND Italy[Affiliation]	33	(((((cost of illness[MeSH Terms]) OR cost[MeSH Terms]) OR (burden of disease[MeSH Terms]) OR burden of illness[MeSH Terms]) AND ((allergic rhinitis[Title] OR (allergic disease[Title]) OR (allergic sinusitis [Title]) OR (allergic asthma[Title]) OR (allergic conjunctivitis [Title]) OR (respiratory allergy[Title]) OR (maxillofacial disorders[Title/Abstract]) OR (rhinitis otitis[Title/Abstract]) OR (sleep disturbance[Title/Abstract])) AND (Italy[Affiliation]))	19
Cochrane Lybrary	“Italy”:ti,ab,kw and “allergic asthma”:ti,ab,kw or “allergic rhinitis”:ti,ab,kw or “respiratory allergies” with New in Record Status, Publication Year from 2000 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Trials (Word variations have been searched)	16	“Italy”:ti,ab,kw and “allergic asthma”:ti,ab,kw or “allergic rhinitis”:ti,ab,kw or “respiratory allergies” with New in Record Status, Publication Year from 2000 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Technology Assessments and Economic Evaluations (Word variations have been searched)	2
Altri	Rinite allergica OR Asma allergico OR Congiuntivite allergica OR sinusite allergica AND Epidemiologia OR Prevalenza	26	Costo AND Rinite allergica OR Asma allergico OR Congiuntivite allergica OR sinusite allergica	24
Totale		75	Totale	45

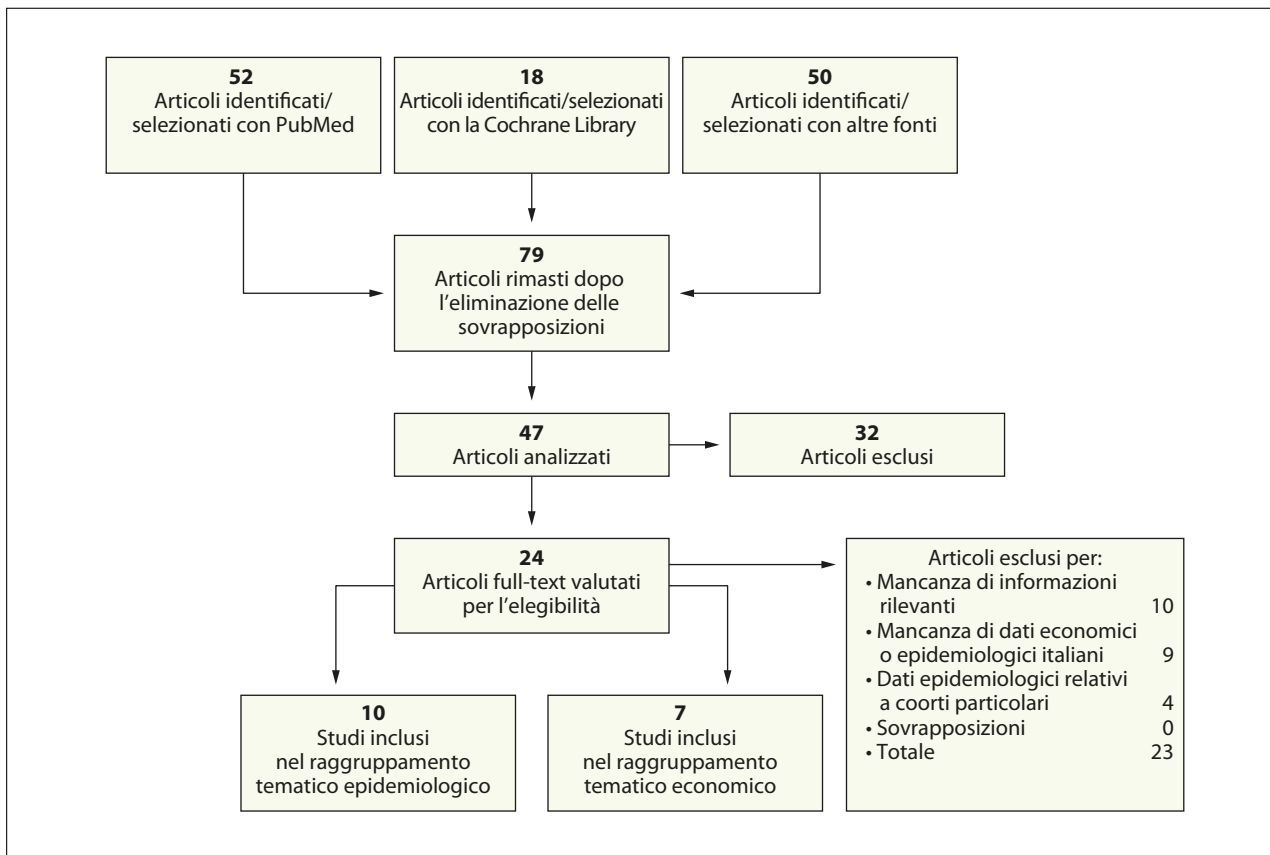


Figura 1. PRISMA 2009: diagramma di flusso. Modificata da Moher et al.²².

della popolazione residente (IC 95%: 12,9%-20,9%) (tabella 2)⁴. La revisione sistematica della letteratura ha fatto emergere una chiara associazione tra rinite allergica e asma che spesso si manifestano contemporaneamente^{6,7,23}. Il modello assume che la stima dell'ammontare di soggetti che hanno entrambe le patologie derivi dai dati trovati sulla popolazione di rinitici allergici [prevalenza di soggetti italiani con rinite allergica pari a 16,9% (IC 95%: 12,9%-20,9%), di cui il 43,6% (IC 95%: 40,4%-46,8%) in concomitanza ad asma]^{7,24}.

La stima di persone che soffrono soltanto di asma è stata valutata nel 3,8% della popolazione²⁵. Nella tabella 2 è possibile osservare la distribuzione dei pazienti con rinite e asma allergici secondo le relative classificazioni internazionali ARIA e GINA^{24,26,27}. Inoltre, nella stima dei costi è stata considerata una serie di comorbilità associate a rinite e asma. In particolare, la congiuntivite, che colpisce circa l'81% dei pazienti equivalente a 8.185.441 soggetti^{7,28}. L'ipertrofia dei turbinati colpisce il 4-5% dei rinitici e si stima che nell'80% dei casi è necessario un intervento chirurgico (turbinectomia) per il trattamento dell'ipertrofia^{29,30}.

In Italia, si è assunto che il numero di persone che ricevono una immunoterapia in un anno corrisponde a circa l'1% della popolazione in analisi, di cui il 25% riceve la subcutaneous immunotherapy (SCIT) e il 75% la sublingual immunotherapy (SLIT)³¹. Infine, l'incidenza di rinite allergica e asma in Italia è stata identificata utilizzando le stime derivanti da uno studio basato sull'osservazione della popolazione finlandese, la cui popolazione riscontra dati di prevalenza simili alla popolazione italiana (tabella 2)³².

PARAMETRI DI COSTO

Coerentemente con la prospettiva dell'analisi, nel modello di COI sono stati considerati sia i costi diretti sanitari (ospedalizzazioni, farmaci, trattamento e cura dei pazienti, out of pocket), sia i costi indiretti intesi come perdita di produttività dovuta ad assenza dal lavoro causata dalla malattia. Nella tabella 3 vengono riportati i dati dei costi diretti associati a ciascuno stato di salute. Tali costi sono stati individuati tramite la revisione sistematica della letteratura scientifica disponibile in Italia³³⁻³⁶ e attualizzati al 2013 attraverso l'Indice dei prezzi per le rivalutazioni monetarie ISTAT³⁷. Tuttavia, come avvenuto per la parte sui dati epidemiologici, anche i dati riguardanti i costi delle malattie allergiche nello specifico contesto nazionale sono piuttosto scarsi. Questa carenza ha portato alla ricostruzione di alcune voci di spesa tramite articoli che trattano un solo tipo di allergia anziché dati aggregati o dettagliati per ciascuna specifica patologia (per es., polline di graminacee⁷). Il modello attribuisce lo stato di malattia allergica (asma o rinite) persistente – i concetti di persistente e intermittente sono riferiti alle classificazioni ARIA e GINA – se il soggetto è allergico ad allergeni perenni, e malattia intermittente se l'allergia è stagionale. Coerentemente con tale distribuzione, la stima dei costi diretti dei farmaci ipotizza che la terapia per le allergie stagionali differisce da quella perenne solo nella durata, ovvero la terapia stagionale va dai 3 ai 5 mesi (in base al tipo di schema se pre-stagionale o pre-costagionale), mentre la perenne viene somministrata durante tutto l'anno.

Tabella 2. Parametri epidemiologici associati ad allergie respiratorie e le loro principali comorbidità.

Parametri epidemiologici	Dati	Min	Max	Fonte	Popolazione	Distribuzione
Popolazione italiana al 1 gennaio 2013	59.685.227			http://demo.istat.it		
Rinite allergica (RA)						
Prevalenza RA	16,9%	13%	21%	(4)	10.086.803	BETA
Incidenza RA	1,2%	1,01%	1,48%	(32)	740.097	BETA
% RA lieve intermittente	16,5%	16%	17%	(24,26)	1.664.323	BETA
% RA lieve persistente	10,4%	8,80%	12,00%	(24,26)	1.049.028	BETA
% RA moderata/grave intermittente	22,0%	22%	23%	(24,26)	2.219.097	BETA
% RA moderata/grave persistente	51,1%	53,20%	56,10%	(24,26)	5.154.357	BETA
% RA (senza asma)	54,8%	53%	56%	(7,24)	5.530.196	BETA
Asma						
Prevalenza asma (senza rinite)	3,80%	3,42%	4,18%	(25)	2.268.039	BETA
Incidenza asma	0,2%	0%	0%	(32)	125.339	BETA
% asma intermittente	34,80%	31,32%	38,28%	(27)	789.277	BETA
% asma lieve persistente	26,8%	24%	29%	(27)	607.834	BETA
% asma moderato persistente	30,6%	27,54%	33,66%	(27)	694.020	BETA
% asma grave persistente	7,8%	7%	9%	(27)	176.907	BETA
Comorbidità						
% Congiuntivite (con rinite)	81,2%	72%	90%	(7,28)	8.185.441	BETA
Ipertrofia dei turbinati (con rinite)	4,3%	3,87%	4,73%	(7)	433.733	BETA
Numero interventi per ipertrofia dei turbinati	80,0%	72%	88%	Expert Opinion (29,30)	346.986	BETA
Immunoterapia						
Trattati immunoterapia	1,00%	0,90%	1,10%	Expert Opinion	123.548	BETA
% trattati SLIT	74%	72%	75%	Expert Opinion (31)	90.808	BETA
% trattati SCIT	26,50%	25,00%	28,00%	Expert Opinion (31)	32.740	BETA

Un'assunzione aggiuntiva è che i farmaci assunti per la cura di asma e rinite sono esclusivi. La revisione sistematica ha fornito le stime di costo per dato aggregato degli stati di malattia mentre il dettaglio di spesa per la diagnosi e gli specifici stati di rinite e ipertrofia dei turbinati hanno seguito la corrente pratica clinica di intervento. In particolare, per il costo della diagnosi, ai soli incidenti per anno sono stati associati i costi per 1 visita specialistica (codice 89.7 da nomenclatore tariffario) + 1 prick test (test allergico codice 91.90.4) + screening allergologico per inalanti (fino a 7 allergeni) + 1x20 determinazione IgE specifica allergene (attribuibile a circa il 50% dei diagnosticati)^{38,39}. I costi della congiuntivite allergica sono stati associati al solo utilizzo di azelastina. La dose annua ipotizzata è di 2 confezioni l'anno, con un costo variabile per confezione che va dai € 16,50 ai € 38,70⁴⁰. Anche in questo caso il farmaco cura esclusivamente la congiuntivite allergica, quindi i costi dei sog-

getti in cui è presente anche la rinite allergica possono essere stimati tramite la semplice somma delle terapie.

Ai pazienti che sviluppano ipertrofia dei turbinati, si assume un costo associato a una confezione di spray nasale a base di fluticasone furoato al mese (costo tra i € 18,90 ai € 26,50)⁴⁰ e, nel 75%-85% dei casi, un intervento di turbinectomia (codice DRG 21.69.01)⁴¹.

In riferimento ai costi indiretti, è stata considerata la sola assenza dal lavoro causata dalla malattia per i soli asmatici assumendo per difetto che, per la rinite, tale voce di costo sia irrisoria.

Risultati

Il modello epidemiologico ha consentito di stimare un numero di pazienti prevalenti sul territorio italiano pari a oltre 12 milioni di soggetti con ma-

Tabella 3. Parametri costi diretti sanitari e costi indiretti.

Costi diretti	Costi	Min	Max	Fonte	Distribuzione
Rinite					
Rinite intermittente (terapia standard)	€ 129	€ 89	€ 168	(33)	GAMMA
Rinite persistente (terapia standard)	€ 386	€ 257	€ 515	(33-36)	GAMMA
Rinite (SLIT)	€ 320	€ 258	€ 381	(33)	GAMMA
Rinite (SCIT)	€ 365	€ 303	€ 427	(33,41)	GAMMA
Casi incidenti (rinite)	€ 59	€ 53	€ 64	(41)	GAMMA
Asma					
Asma intermittente	€ 126	€ 114	€ 139	(33)	GAMMA
Asma lieve persistente	€ 278	€ 253	€ 303	(33-36)	GAMMA
Asma moderato persistente	€ 1.001	€ 901	€ 1.101	(27)	GAMMA
Asma grave persistente	€ 2.169	€ 1.952	€ 2.386	(27)	GAMMA
Casi incidenti (asma)	€ 96	€ 86	€ 105	(41)	GAMMA
Durata trattamento malattia intermittente	4,0	3,0	5,0	(34-36)	
Durata trattamento malattia persistente	9,0	6,0	12,0	(34-36)	
Rinite+asma					
Intermittente rinite+asma (terapia standard)	€ 255	€ 230	€ 281	(33)	GAMMA
Perenne rinite+asma (terapia standard)	€ 278	€ 253	€ 303	(33)	GAMMA
Rinite+asma (SLIT)	€ 403	€ 275	€ 530	(33)	GAMMA
Rinite+asma (SCIT)	€ 459	€ 332	€ 587	(33)	GAMMA
Rinite+congiuntivite					
Congiuntivite allergica	€ 55	€ 33	€ 77	(40)	GAMMA
Ipertrofia dei turbinati+rinite					
Ipertrofia dei turbinati+rinite	€ 272	€ 227	€ 318	(40)	GAMMA
Casi incidenti ipertrofia dei turbinati	€ 850	€ 765	€ 935	(36)	GAMMA
Costi indiretti					
Asma					
Asma intermittente	€ 508	€ 458	€ 559	(27)	GAMMA
Asma lieve persistente	€ 739	€ 665	€ 813	(27)	GAMMA
Asma moderato persistente	€ 1.084	€ 976	€ 1.192	(27)	GAMMA
Asma grave persistente	€ 2.350	€ 2.115	€ 2.585	(27)	GAMMA

lattie allergiche (IC 95%: 10.072.762-14.881.880). La prevalenza di rinite allergica presenta un valore prossimo a circa il 16% della popolazione italiana pari a più di 10 milioni di individui (IC 95%: 7.875.596-12.603.473); di questi, circa il 45,2% manifesta una concomitanza di asma allergico (4.561.189 soggetti; IC 95%: 3.532.731-5.719.038). Il numero di pazienti che viene trattato con immunoterapia è attualmente molto esiguo. Infatti, rappresenta circa l'1% della popolazione affetta da malattia allergica corrispondente a circa 123 mila soggetti (IC 95%: 98.021-152.255);

di questi pazienti la maggior parte segue la terapia SLIT (74% del totale trattati). Il modello stima un onere economico complessivo di tutti i trattamenti pari a oltre € 7,3 miliardi in un anno (IC 95%: € 5.991-€ 8.823) di cui circa il 72% [€ 5,3 miliardi (IC 95%: € 4.0-€ 6.8)] legato a costi diretti sanitari. La perdita di produttività associata all'assenza dal lavoro legata ai pazienti asmatici supera i € 2,0 miliardi (IC 95%: € 1,7-€ 2,3) e rappresenta il 28% della spesa complessiva sostenuta nella prospettiva sociale (tabella 4). In riferimento ai soli costi diretti,

Tabella 4. Numero di pazienti annui ed onere economico complessivo per il trattamento e la cura delle malattie respiratorie di natura allergica in Italia, 2013.

Numerosità pazienti		Spesa media annua (miliardi €)	
Range (min-max)		Range (min-max)	
Rinite allergica	5.530.355 4285270-6931814	Rinite allergica	€ 1,72 (€ 1,14-€2,43)
Rinite allergica+asma	4.561.189 3532731-5719038	Rinite allergica+asma	€ 1,62 (€ 0,91-€2,53)
Asma	2.270.339 2048254-2503690	Asma	€ 1,35 (€ 1,14-€ 1,58)
Totale	12.361.882 10072762-14881880	Ipertrofia dei turbinati	€ 0,12 (€ 0,07-€ 0,17)
Presenza di comorbidità		Congiuntivite	€ 0,46 (€ 0,16-€ 0,92)
Range (min-max)		Trattati immunoterapia	€ 0,05 (€ 0,03-€ 0,06)
Ipertrofia dei turbinati	433.515 329691-551334	Trattati SLIT	€ 0,03 (€ 0,02-€ 0,05)
Congiuntivite	8.294.963 6280361-10585522	Trattati SCIT	€ 0,01 (€ 0,01-€ 0,02)
Pazienti trattati		Totale costi diretti sanitari	€ 5,32 (€ 4,04-€ 6,77)
Range (min-max)		Totale costi indiretti	€ 2,02 (€ 1,72-€ 2,34)
Trattati immunoterapia	123.670 98021-152255	Totale	€ 7,34 (€ 5,99-€ 8,82)
Trattati SLIT	90.930 72010-112023		
Trattati SCIT	32.740 25723-40590		

quasi un terzo dei costi (32%) viene assorbito per la cura dei soggetti con sola rinite allergica (€ 1,72 miliardi; IC 95%: € 1,14-€ 2,43 miliardi). Similmente, la popolazione rinitico-asmatica è responsabile di circa il 30% dei costi diretti (€ 1,62 miliardi; IC 95%: € 0,91-€ 2,53 miliardi), mentre il trattamento e cura dell'asma assorbe il 25% della spesa totale (€ 1,35; IC 95%: € 1,14-€ 1,58 miliardi). Come già visto in precedenza, la rinite (sia senza sia in concomitanza ad asma), molto spesso si manifesta insieme alla congiuntivite; il modello ha stimato che questa complicanza da sola produce un costo aggiuntivo per tali pazienti di circa il 9% (€ 0,46 miliardi; IC 95%: € 0,16-€ 0,92 miliardi). Un'altra complicanza rilevante è l'ipertrafia dei turbinati che incide sulla spesa totale per una quota parte pari al 2% (€ 0,12 miliardi; IC 95%: € 0,07-€ 0,17). I trattamenti delle immunoterapie assorbono non più dell'1% della spesa (€ 0,05 miliardi; IC 95%: € 0,03-€ 0,06 miliardi). Nella figura 2 è possibile osservare la distribuzione dei rinitici secondo la classificazione ARIA. Si può osservare che la rinite allergica si manifesta maggiormente in modo persistente grave/moderato (2.825.405 sogget-

ti; IC 95%: 2.180.565-3.552.501). Tali soggetti sono responsabili di circa il 63% dei costi diretti sanitari riconducibili alla patologia (€ 1.094 milioni; IC 95%: € 691-€ 1.589 milioni). La restante parte dei costi è ripartita tra malattia lieve intermittente, lieve persistente e moderata/grave intermittente rispettivamente tra 7% (€ 119 milioni; IC 95%: € 54-€ 208 milioni), 13% (€ 223 milioni; IC 95%: € 135-€ 331 milioni) e 17% (€ 288 milioni; IC 95%: € 132-€ 505 milioni). Se si osserva la distribuzione dei rinitici con asma si può osservare sostanzialmente una distribuzione speculare alla distribuzione dei rinitici senza asma sia per i costi sia per la popolazione. Inoltre, sempre nella figura 2, è possibile osservare come si distribuiscono costi e pazienti per l'asma allergico in assenza di rinite allergica e i costi associati a ogni grado di malattia secondo la classificazione GINA. La distribuzione dei pazienti affetti da asma di natura allergica è sufficientemente omogenea tra i primi tre stati di malattia (intermittente 35%[791.165; IC 95%: 682.724-907.483], lieve persistente 27%[609.198; IC 95%: 527.003-697.262], moderato persistente 31%[695.812; IC 95%: 600.757-

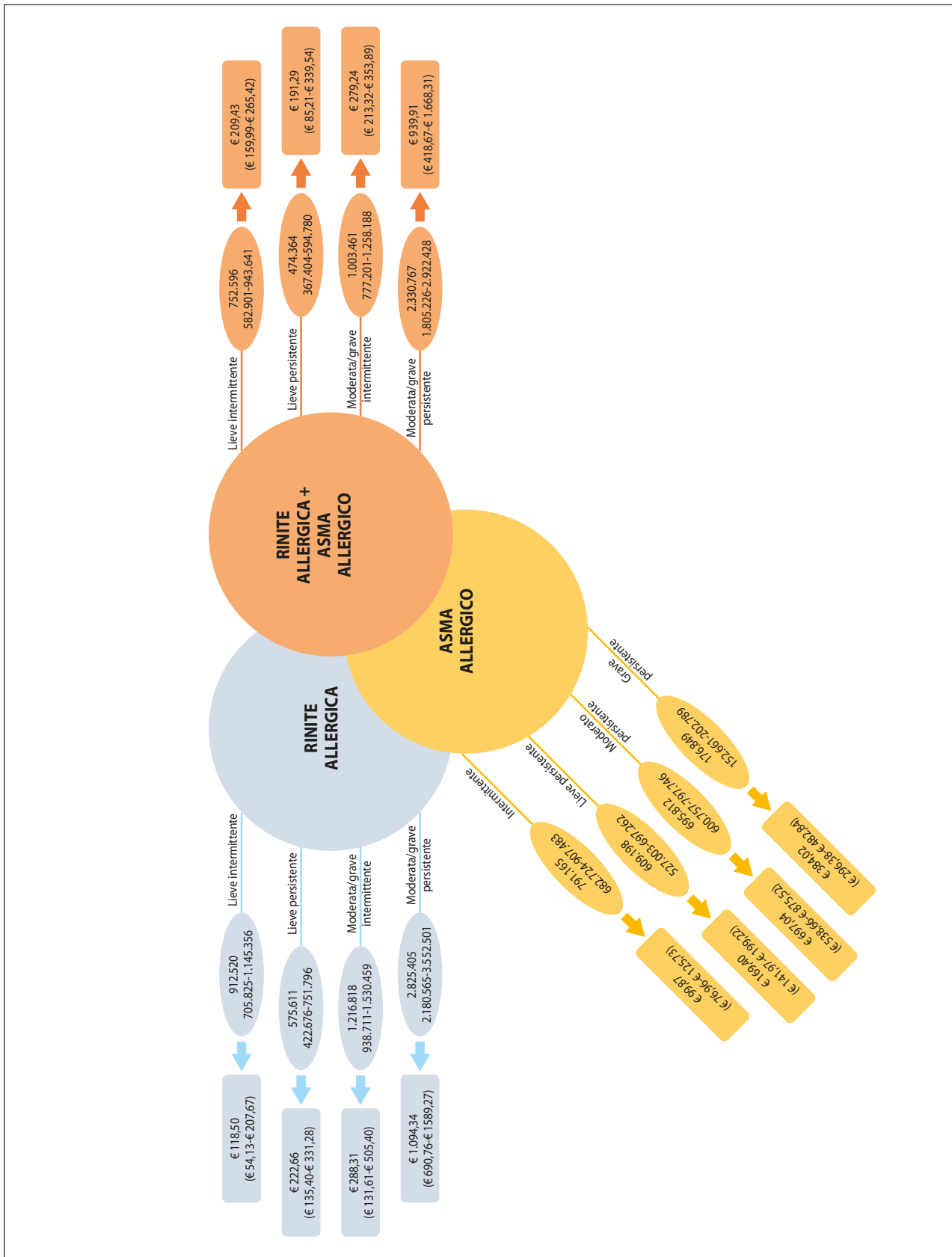


Figura 2. Numero di pazienti annui in carico al SSN e relativi costi diretti sanitari e indiretti per grado di malattia di asma e rinite allergici (Classificazione ARIA e GINA)-Anno 2013.

797.746]) a discapito della forma più grave (8% [176.849 soggetti; IC 95%: 152.661-202.789]). In relazione ai costi diretti sanitari lo stato di salute che assorbe la quota parte maggiore della spesa è l'asma moderato persistente (51%; € 697 milioni; IC 95%: € 539-€ 876 milioni), segue la forma grave persistente (28%; € 384 milioni; IC 95%: € 296-€ 483 milioni), la forma lieve persistente (13%; € 169 milioni; IC 95%: € 142-€ 199 milioni) e infine l'asma intermittente (7%; € 100 milioni; € 77-€ 126 milioni). La figura 3 mostra i risultati dell'analisi di sensitività one-way. La prevalenza della rinite allergica risulta essere il principale parametro epidemiologico capace di generare il livello di variazione più elevato nella stima dei costi diretti (figura 3a). Infatti, l'oscillazione di tale parametro compresa tra il 12,9% e il 20,9% comporta variazioni elevate della spesa diretta sanitaria ($\pm 17,5\%$). Il costo della terapia standard della rinite persistente è il secondo parametro più rilevante: ipotizzando che questa assuma il valore massimo di € 515, l'aumento dei costi totali è dell'8,5% circa; se si ipotizza che il parametro assuma il valore minimo di € 257, il decremento dei costi totali risulta similmente speculare (-8,5%). La figura 3b mostra i risultati dell'analisi di sensibilità a una via per costi indiretti. La variazione dei costi indiretti attribuiti all'asma ha effetti minori sul modello ($\pm 3\%$).

Discussione e conclusioni

Il modello sviluppato evidenzia che i costi indotti dalle malattie respiratorie causate da allergeni nel 2013 superano i € 7,33 miliardi (IC 95%: € 5,99-€ 8,82 miliardi), di cui il 72% [€ 5,32 miliardi (IC 95%: € 4,04-€ 6,77 miliardi)] sono attribuibili a costi diretti sanitari e la restante quota parte [€ 2,02 miliardi (IC 95%: € 1,72-€ 2,34 miliardi)] è associata a costi indiretti attribuibili ad assenteismo causato dalla malattia. A nostra conoscenza, questo è il primo studio in cui si è cercato di stimare l'onere complessivo associato alle malattie respiratorie causate dalle allergie nel nostro Paese. Di conseguenza, è risultato difficile fare confronti diretti con i risultati di altri studi pubblicati. Tuttavia, il burden economico evidenziato, sembra essere in linea con altri studi che definiscono i costi economici delle malattie respiratorie rilevanti, in particolare della rinite e dell'asma allergico^{23,24}. Ovviamente lo studio non è esente da limiti. In primo luogo, non è stato possibile stimare alcune voci di spesa associate alla malattia e, dunque, i risultati presentati tendono a sottostimare l'onere economico complessivo realmente causato dalle allergie in Italia. In particolare nella stima dei costi indiretti, è stata considerata solo la perdita di produttività attribu-

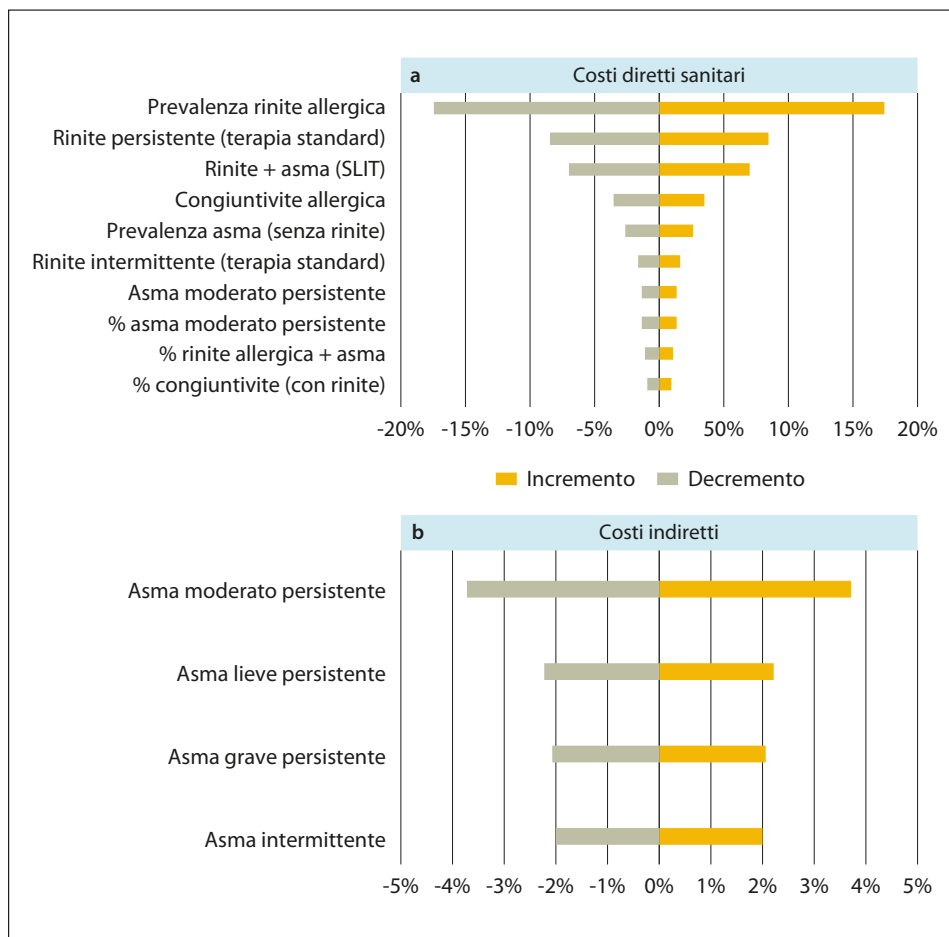


Figura 3 a e b. Analisi di sensibilità a una via (Grafico Tornado).

ita all'asma allergico. Tuttavia, una valutazione di COI dovrebbe prevedere la stima completa dei costi indiretti reali, comprendendo anche la perdita di produttività e di competitività associate al presentismo (presenza al lavoro con ridotta quantità e qualità produttiva), di cui indubbiamente le malattie allergiche sono una causa. Questa considerazione si applica particolarmente alla rinite allergica. Inoltre, nella stima dei costi diretti sanitari è stato impossibile calcolare alcune voci di spesa come l'accesso al pronto soccorso, il trattamento della congiuntivite, l'insorgenza e il trattamento dei polipi nasali correlati alla rinite. Infine, nella presente valutazione non si è tenuto conto dei costi sostenuti direttamente dai pazienti (costi out-of-pocket). Il modello attribuisce lo stato di malattia allergica (asma o rinite) persistente se il soggetto è allergico ad agenti perenni, e malattia intermittente se l'allergia è stagionale. Bisogna però tenere conto che spesso i soggetti allergici sono polisensibili e hanno sintomi per più di un allergene. Tuttavia, il modello ipotizza che la terapia per le allergie stagionali dif-

ferisce da quella perenne solo nella durata, ovvero la terapia stagionale va dai 3 ai 5 mesi (in base al tipo di schema se pre-stagionale o pre-costagionale), mentre la perenne viene somministrata tutto l'anno per circa 3 anni. Tale assunzione non è esente da variabilità soggettive dei trattamenti per cui si rischia un'errata valutazione dell'impatto economico su tali stati patologici. Nonostante ciò, l'analisi di sensibilità probabilistica ha consentito di ottenere stime intervallari in grado di tenere in dovuta considerazione la variabilità intrinseca di tali parametri.

Il presente lavoro può rappresentare un efficiente strumento di riferimento per i decisori pubblici che vogliano comprendere adeguatamente gli aspetti economici generati dalla gestione delle malattie allergiche.

Dichiarazione conflitto d'interessi

SB è consulente scientifico per ALK Abellò Italia. CI è consulente scientifico per Stallergenes Italia.

Take home messages

- In Italia il burden epidemiologico ed economico delle malattie causate dalle allergie respiratorie, tra cui rinite allergica e asma allergico, non è attualmente noto. Questo denota poca attenzione verso tali malattie, nonostante il loro potenziale peso economico-sociale.
- Per stimare il peso economico annuo sostenuto dalla società per il monitoraggio, il trattamento e la cura delle malattie respiratorie di natura allergica è stato realizzato un modello per la stima dei costi associati al trattamento e alla cura delle allergie respiratorie nel contesto nazionale, considerando tanto la prospettiva del SSN quanto quella sociale tramite l'inclusione dei costi indiretti.
- Il modello epidemiologico ha consentito di stimare un numero di pazienti prevalenti sul territorio italiano pari a oltre 12 milioni di soggetti con malattie allergiche (IC 95%: 10.072.762-14.881.880 e di calcolare l'onere economico assorbito dalle malattie allergiche nel 2013, stimando un costo medio annuo di poco superiore a 7 miliardi di euro.
- Il numero di pazienti che viene trattato con immunoterapia è attualmente molto esiguo. Infatti, rappresentano circa l'1% della popolazione affetta da malattia allergica corrispondenti a circa 123 mila soggetti (IC 95%: 98.021-152.255); di questi pazienti la maggior parte segue la terapia SLIT (74% del totale trattati).
- Lo studio può essere ritenuto un efficiente strumento di riferimento per i decisori pubblici che vogliano comprendere adeguatamente gli aspetti economici generati dalla gestione e dal trattamento delle patologie allergiche in Italia.

Bibliografia

1. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 (suppl 91): 1-59.
2. Dahl R, Andersen PS, Chivato T, Valovirta E, de Monchy J. National prevalence of respiratory allergic disorders. *Respir Med* 2004; 98: 398-403.
3. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (1 suppl): S2-8.
4. European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations. *Respiratory Allergies. Raise Awareness, Relieve the Burden*. EFA Book.
5. Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, et al. ARIA update: I. Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1054-62.
6. de Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012; 39: 883-92.
7. Pastorello EA, Losappio L, Milani S, et al. 5-grass pollen tablets achieve disease control in patients with seasonal allergic rhinitis unresponsive to drugs: a real-life study. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 127-33.
8. White P, Smith H, Baker N, Davis W, Frew A. Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: how well are we doing and is there a need for allergen immunotherapy? *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 266-70.

9. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-78.
10. Robert A, Nathan MD. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 3-9.
11. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMed (gennaio - settembre 2014). 2015.
12. Baio G CA, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PLoS ONE* 2012; 8(9).
13. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ* 2014 Nov 27. [Epub ahead of print].
14. Joel E SB. Cost-of-Illness Studies - A Primer. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics 2006, 1-39.
15. Kirschstein R. Disease-specific estimates of direct and indirect costs of illness and NIH support. Fiscal year 2000 update [April 2005]. Available from: <http://ospp.od.nih.gov/ecostudies/COIreportweb.htm>
16. Istituto Nazionale di Statistica. ISTAT 2015. Available from: <http://www.istat.it/it/>
17. Ministero della Salute. 2015. Available from: <http://www.salute.gov.it/>
18. (2015).
19. Farmeconomia e Percorsi Terapeutici (JournalSeek). Available from: http://farmeconomia.edizioniseed.it/rivista_ultimo_num.aspx?cat=4
20. Pharmacoeconomics (Springer).
21. Baio G, Capone A, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PloS One* 2012; 7: e49699.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
23. Passalacqua G. Progetto "ARIA" Italia - Gestione della rinite allergica e del suo impatto sull'asma.
24. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, et al. Relationship between ARIA classification and drug treatment in allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2007; 62: 1064-70.
25. Bugiani M, Carosso A, Migliore E, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005; 60: 165-70.
26. Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G, Igram IGoRAiM. The possible influence of the environment on respiratory allergy: a survey on immigrants to Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 407-11.
27. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004; 23: 723-9.
28. Green S, Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.5. The Cochrane Collaboration. 2005 [19 May 2009]. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/glossary.htm>
29. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152 (1 suppl): S1-43.
30. Chhabra N, Houser SM. Surgery for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4 Suppl 2: S79-83.
31. Group C. Vendite Allergeni Databank. 2014.
32. Huurre TM, Aro HM, Jaakkola JJ. Incidence and prevalence of asthma and allergic rhinitis: a cohort study of Finnish adolescents. *J Asthma* 2004; 41: 311-7.
33. Istituto Nazionale di Statistica. Rivalutazione e documentazione su prezzi, costi e retribuzioni contrattuali. Indice dei prezzi al consumo per famiglie operai e impiegati. [Novembre 2013]. Available from: <http://rivaluta.istat.it/>
34. Ministero della Salute. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. (13A00528) (GU n.23 del 28-1-2013 - Suppl. Ordinario n. 8). DECRETO 18 ottobre 2012.
35. Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero (euro). Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale. 2013, Serie generale - n. 23.
36. Federazione Nazionale Unitaria dei Titolari di Farmacia Italiani (Federfarma). Cerca un farmaco: Federfarma; [Dicembre 2013]. Available from: <http://www.federfarma.it/Farmaci-e-farmacie/Cerca-un-farmaco.aspx>
37. FASDAC. Nomenclatore Tariffario 2014.
38. Berto P, Frati F, Incorvaia C, et al. Comparison of costs of sublingual immunotherapy and drug treatment in grass-pollen induced allergy: results from the SIMAP database study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 261-6.
39. Scurati S, Frati F, Passalacqua G, et al. Adherence issues related to sublingual immunotherapy as perceived by allergists. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 141-5.
40. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, et al. Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Preference Adherence* 2008; 2: 247-51.
41. Incorvaia C, Rapetti A, Scurati S, Puccinelli P, Capece M, Frati F. Importance of patient's education in favouring compliance with sublingual immunotherapy. *Allergy* 2010; 65: 1341-2.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Andrea Marcellusi

Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS

Facoltà di Economia

Università di Roma Tor Vergata

Via Columbia 2

00133 Roma

E-mail: andrea.marcellusi@uniroma2.it