

Progetto TIME TO ACT (TTA)

EXECUTIVE SUMMARY

Documento di analisi – settembre 2026

Dati di proprietà di AIPO Ricerche Srl, per conto di AIPO e AAIITO

REGISTRO RAG/IRSA

Sommario

1. Sintesi.....	3
2. Contesto, obiettivi e disegno di TTA.....	4
2.1 Popolazione e fonte dei dati	4
2.2 Metodologia integrativa.....	4
2.3 I tre quesiti di ricerca.....	4
3. Q1 – Perché i pazienti non erano in terapia biologica	5
3.1 Distribuzione delle motivazioni	5
Lettura qualitativa	5
3.2 Distribuzione per anno di arruolamento.....	6
3.3 Caratteristiche basali per motivazione	6
Dati demografici e abitudine tabagica	6
Parametri clinici e terapie	6
Comorbidità.....	7
4. Q2 – Andamento clinico nel follow-up.....	8
4.1 Impostazione dell'analisi	8
4.2 Risultati per singolo esito	8
4.3 Interpretazione	8
4.4 L'effetto del ritardo	9
5. Q3 – Avvio successivo del biologico ed eleggibilità	9
5.1 Quota e tempistica dell'avvio.....	9
5.2 Avvio per motivazione iniziale.....	9
Lettura qualitativa	10
5.3 Rivalutazione dell'eleggibilità.....	10
6. Discussione complessiva	11
6.1 Coerenza interna dei risultati.....	11
6.2 Punti di forza	11
7. Conclusioni e implicazioni	12
7.1 Conclusioni	12
7.2 Implicazioni	12

1. Sintesi

Il progetto Time To Act (TTA) è un'analisi integrativa condotta all'interno del Registro Asma Grave RAG/IRSA su 351 pazienti con asma grave, afferenti a 9 centri «best contributors», che alla visita basale (V0) non avevano ancora avviato una terapia biologica.

TTA risponde a tre quesiti: perché questi pazienti non erano in trattamento (Q1), come è evoluto il loro quadro clinico nel follow-up fino a 24 mesi (Q2) e se, quando e con quali esiti hanno successivamente avviato il biologico (Q3).

I messaggi chiave che emergono sono i seguenti:

- **Il mancato avvio è nella maggior parte dei casi un ritardo, non una scelta definitiva.** Il 64% dei pazienti (223/351) ha iniziato il biologico nel follow-up, con un tempo mediano dalla V0 di soli 2,2 mesi (IQR 0,7–9,5).
- **Le ragioni del mancato avvio sono eterogenee e in larga parte «di sistema».** Le tre categorie più frequenti – fenotipizzazione in corso (21%), asma controllato con ICS-LABA ad alto dosaggio (17%) e assenza dei criteri di eleggibilità (17%) – insieme alla limitata capacità operativa del centro (15%) coprono quasi il 70% dei casi. Le cause attribuibili al paziente (decisione, perdita al follow-up, scarsa aderenza) rappresentano circa un quarto della casistica.
- **Il ritardo ha un costo clinico misurabile.** Rispetto a chi ha avviato il biologico, i pazienti che non lo hanno mai iniziato mostrano un FEV1 inferiore di 288 ml e 0,55 riacutizzazioni/anno in più (p aggiustato <0,001). Ogni anno di ritardo nell'avvio si associa a una riduzione del FEV1 di 0,054 L e a +0,09 riacutizzazioni/anno.
- **Le barriere sono in gran parte rimovibili.** Il 100% dei pazienti bloccati per limiti organizzativi del centro e il 79% di quelli in fenotipizzazione hanno poi avviato il biologico; il 66% dei «non eleggibili» era stato arruolato prima del 2020, cioè prima della piena disponibilità italiana degli anti-IL-5/IL-5R.
- **Restano aree critiche.** I pazienti persi al follow-up (9%) e quelli con scarsa aderenza (5%) non avviano quasi mai il biologico (0% e 17%): sono il segmento su cui l'intervento organizzativo ha maggiore margine e maggiore urgenza, anche se la tendenza alla riduzione dei pazienti persi al follow-up, nel corso degli anni, suggerisce maggior attenzione al fenomeno da parte dei clinici.

Il sottoutilizzo e il ritardo nell'impiego dei biologici vanno riconosciuti come fattori di rischio per il persistere del carico di malattia e che tutte le barriere all'accesso andrebbero identificate e rimosse tempestivamente.

2. Contesto, obiettivi e disegno di TTA

2.1 Popolazione e fonte dei dati

La popolazione TTA è un sottoinsieme del registro RAG/IRSA: 351 pazienti registrati presso 9 centri selezionati come «best contributors», caratterizzati dal non aver avviato alcuna terapia biologica alla visita basale. La numerosità è stabile in tutte le sezioni analizzate, ma va notato che le analisi longitudinali del quesito Q2 si basano su un sottogruppo con follow-up variabile e che quindi progressivamente si riduce numericamente fino a raggiungere 137 pazienti con follow-up completo a 2 anni, mentre la curva di avvio del biologico (Q3) parte da 284 pazienti con follow-up disponibile. Il follow-up medio è di $2,8 \pm 1,7$ anni.

2.2 Metodologia integrativa

Rispetto ai dati routinariamente raccolti nel registro, il progetto ha introdotto una CRF aggiuntiva dedicata a rilevare in modo strutturato le ragioni del mancato avvio del biologico. Le variabili di esito sono quelle standard del registro: FEV1, numero di esacerbazioni, punteggio ACT, biomarcatori T2 (eosinofili ematici, FeNO) e impiego di corticosteroidi orali (OCS), valutate alla V0 e alle visite di follow-up fino a 24 mesi.

2.3 I tre quesiti di ricerca

Quesito	Oggetto	Contenuti analizzati
Q1	Mappatura dei pazienti non in trattamento biologico	Ragioni del mancato avvio; caratteristiche basali (anagrafica, fumo, parametri clinici, terapie, comorbidità); distribuzione per anno di arruolamento
Q2	Andamento clinico nel follow-up	FEV1, tasso annuale di riacutizzazioni, ACT, eosinofili, OCS, FeNO – confronto tra chi non ha mai avviato e chi ha avviato il biologico dopo V0
Q3	Avvio successivo ed eleggibilità	Quota di avvio per motivo iniziale, tempo al primo avvio, rivalutazione dell'eleggibilità

Tabella 1 – Struttura

3. Q1 – Perché i pazienti non erano in terapia biologica

3.1 Distribuzione delle motivazioni

La tabella seguente riporta la distribuzione delle nove categorie di motivazione (motivi temporanei del centro, motivi non temporanei, decisioni e comportamenti del paziente).

Macro-categoria	Motivazione	N	%
Temporanea (centro)	Fenotipizzazione in corso	74	21,0
Temporanea (centro)	Arruolamento in RAG/IRSA	18	5,1
Temporanea (centro)	Limitata capacità operativa del centro	51	14,5
Temporanea (Paziente)	Altro (comorbidità acute, gravidanza programmata, budget)	7	2,0
Non temporanea	Asma controllato con ICS-LABA ad alto dosaggio	59	16,8
Non temporanea	Assenza dei criteri di eleggibilità	58	16,5
Paziente	Decisione del paziente	35	9,9
Paziente	Perso al follow-up	32	9,1
Paziente	Scarsa aderenza a terapia e visite	18	5,1
	Totale	352	100

Tabella 2 – Motivi del mancato avvio della terapia biologica.

Lettura qualitativa

Sommando le categorie, circa il 28% dei mancati avvii dipende da fattori transitori o procedurali del centro, il 48% da fattori clinico-organizzativi non transitori e il 24% da fattori attribuibili al paziente. Questa ripartizione è già di per sé un risultato rilevante: quasi tre quarti dei casi non sono riconducibili a una scelta del paziente, ma alla capability del sistema di completare l'inquadramento diagnostico, di valutare l'eleggibilità e di erogare il trattamento. La categoria «fenotipizzazione in corso», la più numerosa, merita una riflessione specifica. Che un quinto dei pazienti con asma grave in centri di eccellenza si trovi ancora in fase di caratterizzazione fenotipica suggerisce che il percorso diagnostico precedente all'avvio del biologico costituisce di per sé un momento cruciale per la corretta scelta del farmaco più adatto alle caratteristiche del paziente. Il tempo necessario alla fenotipizzazione prima di avviare il trattamento biologico non deve però essere annoverato tra le cause di ritardo ma piuttosto come il corretto svolgimento dell'iter diagnostico per una appropriata prescrizione, come da buona pratica clinica. In assenza del tempo necessario per la fenotipizzazione potrebbe aumentare il rischio di una prescrizione inappropriata.

Colpisce inoltre la classificazione della «limitata capacità operativa del centro» tra i motivi temporanei: il 14,5% dei pazienti non riceveva un trattamento raccomandato per ragioni puramente organizzative. Il dato di Q3, secondo cui tutti questi 51 pazienti hanno poi avviato il biologico, dimostra che si trattava di un ritardo integralmente evitabile.

Anche la categoria «asma controllato con ICS-LABA ad alto dosaggio» va letta con cautela: la definizione di controllo è in parte contraddetta dai dati basali di questo stesso gruppo (ACT medio 15,1, cioè sotto la soglia di 20 che identifica l'asma controllato; 83% con almeno una riacutizzazione nell'anno; 39% con più di due), come discusso nel paragrafo 3.3.

3.2 Distribuzione per anno di arruolamento

La distribuzione temporale è fortemente sbilanciata verso il biennio 2018-2019 (208 pazienti, circa il 59% del campione), con code molto ridotte negli anni successivi (31 nel 2020, 39 nel 2021, 14 nel 2022, 32 nel 2023, 17 nel 2024 e casi isolati nel 2025-2026). Alcuni pattern sono informativi:

- L'arruolamento in studi clinici è concentrato quasi esclusivamente nel 2018 (17 casi su 18), riflettendo verosimilmente la finestra dei trial registrativi dei nuovi biologici.
- La «limitata capacità del centro» compare in tutti gli anni, con picchi nel 2021 (28% dei pazienti arruolati quell'anno) e nel 2024 (41%): la barriera organizzativa non si è attenuata nel tempo ma, anzi, sembra pesare relativamente di più negli anni più recenti.
- La «fenotipizzazione in corso» è la motivazione prevalente nel 2020 (39%) e nel 2023 (41%), a indicare che il percorso di caratterizzazione resta un passaggio critico anche a fronte dell'ampliamento dell'offerta terapeutica.
- L'assenza di eleggibilità pesa soprattutto nei pazienti più «vecchi» (57% del piccolo gruppo arruolato prima del 2018), in coerenza con la mancata disponibilità degli anti-IL-5 prima del 2020.

3.3 Caratteristiche basali per motivazione

Dati demografici e abitudine tabagica

Il campione è composto per il 61% da donne, con età media di 55 anni e BMI medio di 28. Il livello di istruzione è prevalentemente medio (54% diplomati, 32% licenza elementare/media, 14% laureati). L'unica differenza statisticamente significativa tra i gruppi riguarda l'età ($p=0,017$): i pazienti con scarsa aderenza sono nettamente più giovani (46 anni) mentre quelli che hanno rifiutato il biologico sono i più anziani (61 anni). Questo profilo è coerente con la letteratura: l'aderenza subottimale tende a concentrarsi nei pazienti più giovani, mentre la riluttanza verso terapie iniettive o «nuove» è più frequente nelle fasce di età più avanzate.

La quota di fumatori attivi è bassa (4,8%), ma raggiunge il 15,6% tra i persi al follow-up e l'8,6% tra chi ha rifiutato la terapia, con un'esposizione attiva al fumo (attiva o passiva) del 41-43% in questi due gruppi contro il 32% complessivo. Pur non raggiungendo la significatività statistica ($p=0,098$ e $0,237$), il gradiente suggerisce che i comportamenti di salute meno favorevoli si concentrano nei pazienti che sfuggono al percorso di cura.

Parametri clinici e terapie

Parametro	Totale	Gruppo con valore più sfavorevole	Gruppo con valore più favorevole	p
ACT medio	14,7	Scarsa aderenza 13,1; Limitata capacità 13,3	Arruolati in CT 17,5; Persi al follow-up 15,9	0,005
N. riacutizzazioni/anno	4,5	Scarsa aderenza 6,4; Non eleggibili 5,9	Arruolati in CT 2,4	0,013
≥1 riacutizzazione	90,4%	Arruolati in CT 100%; Fenotipizzazione 96%	Scarsa aderenza 77%	0,030
>2 riacutizzazioni	55,5%	Non eleggibili 75%; Fenotipizzazione 65%	Arruolati in CT 17%	<0,001
Accessi PS (≥1)	29,3%	Persi al FU 44%; Asma controllato 39%	Arruolati in CT 11%	0,089

Parametro	Totale	Gruppo con valore più sfavorevole	Gruppo con valore più favorevole	p
ICS ad alto dosaggio	58,0%	Fenotipizzazione 77%	Scarsa aderenza 33%; Persi al FU 38%	<0,001
OCS in corso	26,4%	Scarsa aderenza 41%; Fenotipizzazione 39%	Decisione paziente 14%	0,058

Tabella 3 – Sintesi dei parametri clinici basali per motivazione

Il dato che più colpisce è il livello complessivo di malattia non controllata: un ACT medio di 14,7 e il 90% dei pazienti con almeno una riacutizzazione nell'anno precedente (55% con più di due) descrivono una popolazione con un carico di malattia molto elevato, in cui il mancato avvio del biologico difficilmente può essere giustificato dal buon controllo clinico. Ciò vale anche per il gruppo definito «asma controllato», che presenta un ACT di 15,1 e un tasso di riacutizzazioni di circa 3 all'anno; *la definizione di controllo adottata dai clinici potrebbe basarsi più sulla percezione di stabilità sotto ICS-LABA ad alte dosi che sui criteri oggettivi delle linee guida, oppure potrebbe riflettere una valutazione differente da parte del clinico che includerebbe pazienti in realtà “parzialmente controllati” oppure “difficult-to-treat” (come suggerito dalla maggior frequenza di obesità, una comorbidità non-respiratoria che però peggiora il controllo dell'asma), in cui si sta ancora cercando l'ottimizzazione della gestione, o che alternano fasi di stabilità con fasi di instabilità (come suggerirebbe anche l'alto numero di accessi in pronto soccorso).*

I gruppi «non eleggibili» e «fenotipizzazione in corso» presentano il fenotipo più severo (riacutizzazioni frequenti, ICS ad alto dosaggio, OCS nel 28-39%), il che rende il ritardo nell'avvio particolarmente oneroso. Il gruppo con scarsa aderenza mostra il paradosso di un ACT molto basso e del più alto uso di OCS (41%) a fronte della minor quota di ICS ad alto dosaggio (33%): un profilo tipico del paziente che gestisce le crisi con cicli di steroide sistemico invece che con la terapia di mantenimento.

I dati sulla durata e sulla dose degli OCS presentano deviazioni standard molto ampie (ad esempio dose equivalente giornaliera $153,8 \pm 248,8$ mg nel gruppo non eleggibili; durata 51 ± 106 nel gruppo «decisione del paziente») e non raggiungono la significatività: sono da considerare indicativi e probabilmente influenzati da outlier o errori di inserimento.

Comorbidità

La rinosinusite cronica (52%) e la poliposi nasale (40%) sono le comorbidità più frequenti e mostrano differenze fortemente significative tra i gruppi ($p < 0,001$): nel gruppo in fenotipizzazione raggiungono rispettivamente il 77% e il 62%, contro valori del 30-45% negli altri gruppi. Si tratta di un segnale clinicamente coerente: la presenza di poliposi identifica un fenotipo T2-high con indicazione elettiva ai biologici, e la concentrazione di questi pazienti nel gruppo «in fenotipizzazione» conferma che il ritardo riguarda proprio i candidati ideali al trattamento. Analogamente, l'intolleranza all'aspirina (AERD) è più frequente nel gruppo in fenotipizzazione (28%).

L'obesità (BMI ≥ 30) è più rappresentata nei gruppi «asma controllato» (32%), «decisione del paziente» (34%) e, per quando concerne il valore assoluto di BMI, il gruppo “no eligibility”, con un possibile ruolo confondente: nell'obeso i sintomi respiratori possono essere attribuiti a cause non asmatiche, riducendo la percezione di gravità e la propensione a intensificare la terapia. Bronchiectasie ($p = 0,024$) e cataratta ($p = 0,013$) raggiungono la significatività, ma i numeri sono piccoli e il segnale sulla cataratta è guidato dal gruppo «altro» (3 casi su 6). La cataratta e l'osteoporosi (19%) sono comunque marcatori indiretti dell'esposizione cronica a

corticosteroidi, e la loro prevalenza rafforza il messaggio sul costo iatrogeno del ritardo terapeutico.

4. Q2 – Andamento clinico nel follow-up

4.1 Impostazione dell'analisi

Le analisi longitudinali confrontano, nel sottogruppo di 137 pazienti con follow-up di 2 anni, i pazienti che non hanno mai avviato il biologico con quelli che lo hanno avviato dopo la V0. I modelli utilizzati sono GEE (Generalized Estimating Equations) aggiustati per il valore basale, appropriati per misure ripetute. Nel titolo della sezione il follow-up è indicato a 12 mesi, mentre tutti i grafici e i commenti si riferiscono a 24 mesi: si tratta di un refuso da correggere.

4.2 Risultati per singolo esito

Esito	Andamento osservato	Differenza mai avviato vs avviato	p aggiustato
FEV1 (L)	In salita in entrambi i gruppi; i mai-trattati partono più bassi e restano sotto per tutto il periodo, con divario massimo a 1 anno	-288 ml (IC 95%: -514; -61)	<0,001
Riacutizzazioni/anno	Calo marcato nel primo anno in entrambi i gruppi (da ~4-5 a <1), poi plateau; i trattati scendono di più	+0,55/anno (IC 95%: 0,48; 0,62)	<0,001 (non aggiustato >0,05)
ACT	Sostanzialmente stabile in entrambi i gruppi; curve piatte	Non significativa	1
Eosinofili/mm ³	Calo netto nel primo anno; nei trattati da ~550 a ~170, nei non trattati da ~450 a ~230	Riduzione maggiore nei trattati	<0,001
OCS (%)	Nei trattati da ~29% a ~10%; nei non trattati stabile ~15%	Riduzione maggiore nei trattati	<0,001
FeNO (ppb)	Andamento irregolare con ampi intervalli di confidenza	Non conclusiva	0,649

Tabella 4 – Esiti clinici nel follow-up a 24 mesi, N=137

4.3 Interpretazione

Funzionalità respiratoria. Il FEV1 medio dell'intera coorte cresce nel tempo (da circa 1,95 L a 2,45 L), ma il confronto per gruppo mostra che chi non ha avviato il biologico parte da valori inferiori e rimane costantemente al di sotto, con un divario di 288 ml che è clinicamente rilevante (supera ampiamente la soglia di minima differenza clinicamente importante, generalmente collocata attorno ai 100 ml).

Riacutizzazioni. Entrambi i gruppi mostrano un crollo delle riacutizzazioni nel primo anno, fenomeno attribuibile in parte all'effetto «regressione verso la media» tipico dei pazienti arruolati in un momento di instabilità e in parte all'ottimizzazione della terapia standard in un centro di riferimento. Tenendo però conto del diverso punto di partenza e dei fattori confondenti, emerge il beneficio aggiuntivo del biologico.

Controllo dei sintomi (ACT). L'assenza di differenza è spiegata con un «ceiling effect» nei pazienti che avevano già ottenuto il massimo miglioramento. Questa lettura è plausibile per il primo confronto (che include pazienti già in biologico al momento dell'inserimento in

RAG/IRSA, con ACT stabile intorno a 17,5), ma meno convincente per il secondo, dove i pazienti che avviano il biologico dopo l'inserimento partono da un ACT di circa 14,5 e non mostrano miglioramento apprezzabile a 2 anni. È possibile che intervengano fattori quali la bassa numerosità, la variabilità nei tempi di somministrazione del questionario, il ritardo tra avvio e prima valutazione, la presenza di comorbidità che limitano la percezione del controllo, la presenza di outliers come già indicato nel paragrafo 3.3.

Biomarcatori T2. La riduzione più marcata degli eosinofili nei trattati è coerente con il meccanismo d'azione dei biologici anti-IL-5/IL-5R e anti-IL-4R prevalenti in Italia e rappresenta di fatto una conferma farmacodinamica dell'effetto del trattamento. Il calo osservato anche nei non trattati, tuttavia, indica che una parte della riduzione è legata anche all'ottimizzazione della terapia standard (es. terapia inalatoria). Il dato sul FeNO va interpretato con cautela in considerazione della bassa numerosità, giustificata dal fatto che non tutti i centri impiegano tale metodica.

Impiego di OCS. La riduzione dell'uso di steroidi sistemici dal 29% al 10% nei pazienti che avviano il biologico, contro una sostanziale stabilità nei non trattati, è uno dei risultati di maggiore valore clinico e di policy: lo sparing steroideo è un obiettivo primario del trattamento dell'asma grave, e le comorbidità steroide-correlate osservate al basale (osteoporosi, cataratta, diabete) ne rappresentano il costo tangibile.

4.4 L'effetto del ritardo

Effetto del tempo trascorso prima dell'avvio: per ogni anno di ritardo si osserva una riduzione del FEV1 di 0,054 L (IC 95%: -0,10; -0,01; $p=0,017$) e un aumento del tasso annuale di riacutizzazioni di 0,09 (IC 95%: 0,005; 0,17; $p=0,038$). Si tratta di stime di entità modesta ma significative tenendo in considerazione il follow-up di 2 anni su cui è costruito il modello, lineari e coerenti con i dati di letteratura che già suggeriscono i benefici di un avvio precoce della terapia biologica. **Tale "effetto ritardo" è probabilmente il messaggio scientifico più originale e forte che emerge dal progetto.**

5. Q3 – Avvio successivo del biologico ed eleggibilità

5.1 Quota e tempistica dell'avvio

Complessivamente il 64% dei pazienti (223/352) ha avviato il biologico nel corso del follow-up, con un tempo mediano di 2,2 mesi dalla V0 (IQR 0,7-9,5). I dati mostrano una brusca accelerazione tra 1 e 1,5 anni fino a circa il 55%, e un successivo plateau intorno al 65% a 2 anni, nei pazienti che non avviano il biologico già nei giorni/settimane appena successive all'inserimento nel registro.

5.2 Avvio per motivazione iniziale

Motivazione alla V0	Avviato	Non avviato	% avvio
Limitata capacità operativa del centro	51	0	100
Arruolamento in RAG/IRSA	16	2	89
Fenotipizzazione in corso	58	15	79
Assenza dei criteri di eleggibilità	42	16	72
Decisione del paziente	22	13	63
Asma controllato senza biologici	29	30	49

Motivazione alla V0	Avviato	Non avviato	% avvio
Altro	2	5	29
Scarsa aderenza	3	15	17
Perso al follow-up	0	32	0
Totale	223	128	64

Tabella 5 – Successivo avvio della terapia biologica per motivo del mancato trattamento

Lettura qualitativa

La gerarchia dei tassi di avvio rispecchia con notevole coerenza la natura delle barriere:

- **Barriere organizzative e procedurali** (“capability” del centro in termini di logistica e budget, partecipazione a trial, fenotipizzazione): tassi di avvio del 79-100%. Sono ritardi integralmente recuperabili con interventi sul sistema – potenziamento dell'organico, percorsi di fenotipizzazione accelerati, gestione delle liste d'attesa e politiche sanitarie più attente alla qualità del servizio, oltre che al puro calcolo di budget, e al reale impatto delle patologie croniche sulla spesa sanitaria globale.
- **Barriere di eleggibilità**: 72% di avvio. Il dato che il 66% dei «non eleggibili» fosse stato arruolato prima del 2020 e presentasse un fenotipo T2-high dimostra che l'ineleggibilità era in gran parte una condizione contingente legata alla disponibilità dei farmaci e ai criteri prescrittivi del momento, non una caratteristica del paziente. Questo suggerisce l'opportunità di una rivalutazione sistematica dei pazienti storicamente classificati come non eleggibili ogni volta che vengono approvati nuovi biologici e/o cambiano le indicazioni di rimborsabilità.
- **Barriere cliniche percepite** (asma controllato): 49% di avvio. Il fatto che metà di questi pazienti abbia poi iniziato il biologico è una conferma indiretta che il «controllo» iniziale era spesso instabile e parziale, in linea con i valori basali sfavorevoli di ACT e riacutizzazioni.
- **Barriere legate al paziente** (decisione, aderenza, perdita al follow-up): dal 63% allo 0%. La decisione del paziente si rivela reversibile in quasi due casi su tre, verosimilmente grazie al lavoro di counselling del centro. Aderenza e perdita al follow-up restano invece barriere quasi insormontabili attualmente: 47 pazienti su 50 non hanno avviato il trattamento.

5.3 Rivalutazione dell'eleggibilità

La maggior parte dei pazienti non eleggibili presentava un fenotipo T2-high, come atteso dalla letteratura, ma era stata arruolata prima della piena disponibilità italiana degli anti-IL-5/IL-5R. In altre parole, il concetto di eleggibilità è dinamico e dipendente anche dal quadro regolatorio: pazienti esclusi in un dato momento possono diventare candidati ideali con l'arrivo di nuove molecole o l'estensione delle indicazioni. Questa osservazione ha una ricaduta organizzativa concreta, ossia la necessità di un meccanismo di «re-assessment» periodico dei pazienti non eleggibili.

6. Discussione complessiva

6.1 Coerenza interna dei risultati

I tre quesiti convergono su una narrazione unitaria e internamente coerente. I pazienti non in biologico alla V0 sono, nella grande maggioranza, pazienti con asma grave non controllato (Q1) che sarebbero stati candidati al trattamento e che infatti nella maggior parte dei casi lo ricevono nel follow-up (Q3); il periodo di attesa si traduce in un peggioramento misurabile della funzionalità respiratoria e del rischio di riacutizzazione (Q2), con una relazione lineare tra durata del ritardo ed entità del danno. La coerenza tra la distribuzione delle comorbidità T2 (poliposi, AERD concentrate nei pazienti in fenotipizzazione), la risposta degli eosinofili al trattamento e il recupero funzionale nei trattati rafforza la plausibilità biologica del quadro.

6.2 Punti di forza

- Dati real-world provenienti da un registro nazionale strutturato, con 9 centri ad alta qualità di contribuzione e follow-up prolungato di 2 anni.
- Rilevazione strutturata delle ragioni del mancato avvio dei biologici, all'inserimento nel registro, tramite CRF dedicata: un dato raramente disponibile nei registri, che permette di distinguere barriere di sistema, cliniche e del paziente.
- Uso di modelli GEE aggiustati per il valore basale degli outcomes di interesse e fattori confondenti, pensati appositamente per l'analisi di dati longitudinali.
- Quantificazione dell'effetto del ritardo in termini di danno della malattia, che consente una traduzione diretta in messaggi di policy.
- Outcomes multipli e complementari (funzionalità polmonare, riacutizzazioni, biomarcatori, sparing steroideo) che descrivono l'andamento della malattia da più prospettive.

7. Conclusioni e implicazioni

7.1 Conclusioni

Il progetto Time to Act documenta in modo convincente che, nei pazienti con asma grave seguiti in centri di riferimento italiani di RAG/IRSA, il mancato avvio del biologico è nella maggior parte dei casi un ritardo determinato da fattori organizzativi, procedurali e regolatori piuttosto che da una scelta clinica motivata o da una preferenza del paziente.

Questo ritardo non è clinicamente neutro: si accompagna a una funzionalità respiratoria stabilmente inferiore, a un maggior numero di riacutizzazioni e a una persistente dipendenza da corticosteroidi orali, con un effetto proporzionale alla durata dell'attesa.

Il sottoutilizzo e il ritardo dei biologici vadano riconosciuti come fattori di rischio per la progressione e la gravità della malattia – è supportata dai dati, pur con i limiti metodologici di un Registro osservazionale su dati di registro real-world.

7.2 Implicazioni

Dall'analisi emergono alcune direzioni di intervento, in ordine di impatto atteso:

- **Rafforzare la “capability” dei centri.** Il 14,5% dei pazienti attendeva per ragioni puramente organizzative e di budget, e tutti hanno poi avviato il trattamento. Investimenti in personale dedicato, eventuali percorsi di autosomministrazione domiciliare potrebbero avere un ritorno immediato, in attesa di politiche sanitarie più adatte alla gestione delle cronicità.
- **Facilitare la fenotipizzazione.** Un quinto dei pazienti era in corso di caratterizzazione. Percorsi dedicati multidisciplinari (es. PDTA) potrebbero ridurre il ritardo di avvio dei biologici.
- **Rivalutare periodicamente i non eleggibili.** La finestra di eleggibilità si sposta con l'introduzione di nuovi farmaci e di nuove indicazioni rimborsate.
- **Ridefinire il «controllo» con criteri più personalizzati per il paziente affetto da asma grave in una realtà attuale in cui i farmaci consentono gradi di controllo maggiori, rispetto al passato.** La discrepanza emersa tra criteri di controllo dettati dalle raccomandazioni/linee guida e il giudizio clinico di controllo dell'asma ha messo in luce il fatto che verosimilmente alcuni outcomes, considerati dal clinico per la valutazione complessiva/olistica del paziente con asma grave, sfuggono alla raccolta standard delle attuali CRF. Ridurre la soglia di tolleranza per il completo controllo dell'asma e includere anche valutazioni relative alle comorbidità asma-correlate, all'interno del concetto di controllo, aiuterebbe ad accedere più precocemente al biologico.
- **Intercettare i pazienti a rischio di dispersione.** Persi al follow-up e non aderenti rappresentano il 14% della coorte e quasi mai raggiungono il biologico. Interventi di recall attivo, telemonitoraggio e coinvolgimento di ulteriori figure specialistiche (es. counselling psicologico) sono le leve più promettenti per questo segmento.

Sono stati utilizzati strumenti di intelligenza artificiale a supporto della strutturazione del manoscritto.

La proprietà assume la piena responsabilità dei contenuti scientifici e delle conclusioni.

I DATI RIPORTATI IN QUESTO EXECUTIVE SUMMARY SONO DI PROPRIETÀ DI AIPO RICERCHE SRL CHE PER ACCORDI DI CONVENZIONE CON I PROMOTORI DEL REGISTRO RAG/IRSA AIPO-ITS / ETS E AAIITO GESTISCE IL REGISTRO ASMA GRAVE / ITALIAN REGISTRY SEVERE ASMA (RAG/IRSA)

**TIME TO ACT E' UN PROGETTO REALIZZATO
GRAZIE AL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI
ASTRAZENECA**