

Visto il parere del Comitato prezzi e rimborso reso nella seduta del 20-22 ottobre 2021;

Vista la delibera n. 67 del 20 dicembre 2021 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione dei medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

*Classificazione ai fini della rimborsabilità*

L'indicazione terapeutica del medicinale TRELEGY ELLIPTA (vilanterolo/umeclidinio bromuro/fluticasone furoato):

«“Trelegy Ellipta” è indicato come trattamento di mantenimento nei pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, che non sono adeguatamente trattati dalla combinazione di un corticosteroide per via inalatoria e un  $\beta_2$  agonista a lunga durata d'azione»;

e la nuova estensione terapeutica:

«o una combinazione di  $\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione ed un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (per gli effetti sul controllo dei sintomi e la prevenzione delle riacutizzazioni vedere paragrafo 5.1)»;

sono rimborsate come segue.

Confezione:

«92 mcg/ 55 mcg/ 22 mcg - polvere per inalazione in contenitore monodose - uso inalatorio - blister (ALU)» 1 inalatore (30 dosi) - A.I.C. n. 045790021/E (in base 10);

classe di rimborsabilità: A;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 52,01;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 85,84;

nota AIFA: 99;

validità del contratto: ventiquattro mesi.

Riduzione di prezzo con mantenimento del *payback* 5% per il quale la società si riserva di confermare o meno la propria adesione in occasione del prossimo avvio del procedimento per l'anno 2022.

La società, fatte salve le disposizioni in materia di smaltimento scorte, nel rispetto dell'art. 13 del decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 giugno 2019, n. 60, si impegna a mantenere una fornitura costante adeguata al fabbisogno del Servizio sanitario nazionale.

Il presente accordo deve intendersi novativo delle condizioni recepite con determina AIFA n. 288/2019 del 19 febbraio 2019, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 58 del 9 marzo 2019, che, pertanto, si estingue.

Art. 2.

*Condizioni e modalità di impiego*

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico.

Art. 3.

*Classificazione ai fini della fornitura*

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Trelegy Ellipta» (vilanterolo/umeclidinio bromuro/fluticasone furoato) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - pneumologo, internista, geriatra, allergologo (RRL).

Art. 4.

*Disposizioni finali*

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 26 gennaio 2022

*Il dirigente:* TROTTA

22A00746

DETERMINA 28 gennaio 2022.

**Aggiornamento della Nota AIFA 99 di cui alla determina n. DG/2/2022 del 10 gennaio 2022.** (Determina n. DG/31/2022).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;



Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al dott. Trotta Francesco l'incarico di dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la determina del direttore generale n. 1568 del 21 dicembre 2021 con cui è stata conferita al dott. Trotta Francesco la delega, ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera e), del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, per la firma delle determinazioni di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF»), pubblicata nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - del 4 novembre 2004, n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. DG 02/2022 del 10 gennaio 2022 di aggiornamento alla Nota 99, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 8 del 12 gennaio 2022, recante «Aggiornamento della Nota AIFA 99 di cui alla determina AIFA n. 1025/2021 del 6 settembre 2021, relativa alla prescrizione, a carico del Servizio sanitario nazionale, della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con BPCO»;

Considerato/i il/i parere/i reso/i dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 19 novembre 2021, con cui si è ritenuto di modificare il testo della Nota 99 relativo alla prescrivibilità;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. DG 02/2022 del 10 gennaio 2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 99;

Determina:

Art. 1.

#### *Aggiornamento Nota 99*

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 99, annesso *sub voce* «Allegato» alla determina AIFA n. DG 02/2022 del 10 gennaio 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 8 del 12 gennaio 2022.

Art. 2.

#### *Disposizioni finali*

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 28 gennaio 2022

*Il direttore generale:* MAGRINI



**NOTA AIFA n. 99 per la prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con BPCO.**

Farmaci inclusi nella Nota 99:

Farmaci senza obbligo di prescrizione specialistica:

LABA - beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione

- formoterolo
- indacaterolo
- olodaterolo
- salmeterolo

LAMA - anticolinergico a lunga durata d'azione

- aclidinio
- glicopirronio
- tiotropio
- umeclidinio

LABA + ICS (steroidi inalatorio)

- formoterolo/beclometasone
- formoterolo/budesonide
- salmeterolo/fluticasone propionato
- vilanterolo/fluticasone furoato

LABA + LAMA

- indacaterolo/glicopirronio
- vilanterolo/umeclidinio
- olodaterolo/tiotropio
- formoterolo/aclidinio
- formoterolo/glicopirronio

Farmaci prescrivibili su proposta dello specialista:

(modalità definite nell'all. 1)

LABA + LABA + ICS (unico erogatore)

- Beclometasone dipropionato/ formoterolo fumarato diidrato/ glicopirronio bromuro
- Fluticasone furoato/ umeclidinio bromuro/ vilanterolo trifrenato
- Budesonide/glicopirronio bromuro/ formoterolo fumarato diidrato

FEV<sub>1</sub>= quantità di aria espirata nel primo secondo di espirazione forzata, in italiano VEMS;

FVC= Forced Vital Capacity, in italiano CVF: capacità vitale forzata.

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella nota per l'indicazione nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO è limitata ai pazienti con diagnosi certa di BPCO. La sospetta diagnosi di BPCO in pazienti che presentano dispnea, tosse cronica od espettorazione ed una storia di esposizione a fattori di rischio **deve essere confermata mediante spirometria** che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente: **FEV<sub>1</sub>/FVC** (dopo broncodilatazione) **<0,70 (70%)**

▪ se FEV<sub>1</sub> ≥50% il MMG potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria seguendo le raccomandazioni delle linee guida GOLD o richiedere la consulenza specialistica (specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni) su base clinica o secondo quanto previsto dai PDTA locali (vedi Tab. 1).

▪ se FEV<sub>1</sub> <50% la prescrizione del trattamento di mantenimento (superata la eventuale fase acuta che potrà essere gestita dal MMG a domicilio o in ospedale) richiede una valutazione del danno funzionale polmonare mediante l'esecuzione di indagini di secondo livello e una rivalutazione periodica del trattamento. Ciò potrà essere effettuato dallo specialista operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria (vedi Tab. 1).

La prescrizione dello specialista dovrà avvenire compilando la scheda cartacea di valutazione e prescrizione di cui all'allegato 1.

Al fine di definire un migliore approccio terapeutico le variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia [dispnea (valutata attraverso il *questionario mMRC*<sup>4</sup>), capacità di svolgere esercizio fisico (valutata attraverso il *questionario CAT*<sup>5</sup>)], comorbidità e diverso profilo di eventi avversi.

<sup>4</sup> considerare se CAT >20 <sup>5</sup> considerare se pregressa asma e/o conta eosinofili >300 cell/μL

\*un SABA (Short Acting Beta Agonist) oppure un SAMA (Short Acting Muscarinic Antagonist). Un loro impiego

> 2 riacutizzazioni moderate oppure > 1 riacutizzazione con ricovero nei 12 mesi precedenti	<b>Gruppo C</b>  LAMA	<b>Gruppo D</b> LAMA oppure (LAMA + LABA) <sup>6</sup> oppure (ICS + LABA) <sup>6*</sup>
nessuna riacutizzazione oppure 1 riacutizzazione moderata (senza ospedalizzazione) nei 12 mesi precedenti	<b>Gruppo A</b> un broncodilatatore (short* o long acting)	<b>Gruppo B</b> LABA oppure LAMA
	mMRC 0-1 - CAT <10	mMRC ≥2 - CAT ≥10

al bisogno è previsto anche in tutti i livelli della malattia come rescue therapy, in caso di bronco-ostruzione acuta. Un ricorso frequente ai SABA/SAMA è indice di scarso controllo della malattia.

Raccomandazioni delle LG GOLD per i trattamenti successivi:

in caso di mancata/insufficiente risposta clinica alla monoterapia, al LABA/LAMA o al LABA/ICS, verificata la compliance e la corretta tecnica inalatoria, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABCD).

- Se l'obiettivo è **ridurre la dispnea**:

1° step: da LABA o LAMA passare a LABA+LAMA

2° step: dalla duplice terapia (LABA+LAMA) alla triplice (LABA+LAMA+ICS)

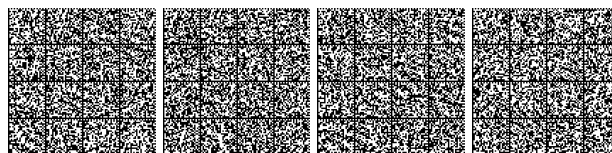
- Se l'obiettivo è **ridurre le riacutizzazioni o entrambi**:

1° step: da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA o LABA+ICS (da preferire in pregressa asma o eosinofili >300 cellule/mcl oppure >100 cell/μL + >2 riacutizzazioni moderate/1 ricovero per riacutizzazione)

2° step: da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS)

Considerare una *de-escalation* (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite, indicazione iniziale inappropriata o assenza di risposta a ICS.

Nella scelta del farmaco o dell'associazione si dovrà tener conto anche del tipo di erogatore in rapporto alla storia clinica del paziente, alle sue preferenze e alla sua capacità di utilizzo di uno specifico dispositivo. A prescindere dall'erogatore scelto, alla prima prescrizione, il paziente dovrà essere istruito sulla modalità di somministrazione e, ad ogni visita di controllo, si dovrà verificare che l'utilizzo sia corretto. Un eventuale cambio di erogatore dovrà essere concordato con il paziente avendogliene illustrato il funzionamento.



^ **Questionario mMRC** (da Fletcher CM BMJ 1960; 2: 1662)

Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare).
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
Grado 3	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti
Grado 4	Mi manca il fiato a riposo, per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi

^^ **Questionario CAT** (COPD Assessment Test CAT™) (da Jones et al ERJ 2009;34(3):648-54)

Non tossisco mai	① ② ③ ④ ⑤	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	① ② ③ ④ ⑤	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	① ② ③ ④ ⑤	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	① ② ③ ④ ⑤	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	① ② ③ ④ ⑤	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	① ② ③ ④ ⑤	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	① ② ③ ④ ⑤	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia	
Ho molta energia	① ② ③ ④ ⑤	Non ho nessuna energia	
<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>			



## Diagnosi

Le principali linee guida internazionali e nazionali (GOLD update 2020<sup>1</sup>, NICE update 2020<sup>2</sup>, la gestione clinica integrata della BPCO 2014<sup>3</sup>) sono concordi nel raccomandare che la diagnosi di BPCO venga presa in considerazione in presenza di sintomi respiratori e/o storia di esposizione a fattori di rischio (in particolare l'abitudine al fumo) e confermata dall'esecuzione di una spirometria che dimostri l'esistenza di un'ostruzione bronchiale persistente. La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo la somministrazione per via inalatoria di una dose adeguata di un broncodilatatore a breve durata d'azione al fine di annullare la presenza di una ostruzione bronchiale reversibile riducendo di conseguenza la variabilità fra diverse determinazioni.

Secondo le raccomandazioni delle linee guida citate:

- i sintomi caratteristici sono rappresentati da dispnea cronica ed evolutiva eventualmente associata a tosse ed espettorazione, caratterizzate anche da una possibile variabilità nel corso delle 24 ore;
- la diagnosi deve essere confermata dalla spirometria, in particolare il rapporto  $FEV_1/FVC$  deve essere minore di 0,70 (70%). La conferma mediante spirometria della presenza di una bronco-ostruzione permanente è un presupposto irrinunciabile per una scelta terapeutica appropriata;
- nell'ambito di una diagnosi di BPCO, in base al valore di  $FEV_1$ , vengono individuati, per convenzione, 4 livelli di gravità dell'ostruzione:
  - Lieve =  $FEV_1 \geq 80\%$  del valore teorico
  - Moderata =  $FEV_1 < 80\%$  e  $\geq 50\%$  del valore teorico
  - Grave =  $FEV_1 < 50\%$  e  $\geq 30\%$  del valore teorico
  - Molto grave =  $FEV_1 < 30\%$  del valore teorico

In realtà è noto che l'utilizzo del rapporto  $FEV_1/FVC < 0,70$  (70%) genera una sottostima della condizione patologica (falsi negativi) nei soggetti di età  $< 50$  anni e un eccesso di diagnosi (falsi positivi) nei soggetti di età  $> 50$  anni. Tale parametro è però di semplice determinazione ed è stato utilizzato nella maggior parte degli studi clinici sui farmaci broncodilatatori. Sarebbe preferibile utilizzare, come limite inferiore di normalità (LLN), il 95° percentile del valore predetto del rapporto  $FEV_1/FVC$ , comunemente conosciuto come indice di Tiffeneau, che considera età, genere e caratteristiche antropometriche: tale valore nell'uomo è l'88% e nella donna 89%. Non esistono ad oggi studi clinici di confronto fra i due metodi diagnostici<sup>1</sup>. Un'altra criticità è rappresentata dalla sottostima della capacità vitale misurata con curva forzata (FVC) rispetto alla misura con curva lenta (VC)<sup>1,3,4</sup>.

La BPCO è comunque una condizione patologica eterogenea e di conseguenza la diagnosi e la gravità di tale patologia non possono essere determinate utilizzando un solo parametro<sup>5</sup>. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), co-morbilità, BMI<sup>1-6</sup>.

È, infine, necessario sottolineare che, al di là della spirometria semplice, esistono indagini fisiopatologiche di secondo livello che definiscono ulteriormente il danno funzionale della BPCO. In particolare, la misura di tutti i volumi polmonari (spirometria globale) è utile per valutare il grado di iper-insufflazione polmonare e quello della capacità di diffusione, mediante il "transfer" del monossido di carbonio (DLCO) per rivelare la presenza di enfisema polmonare e/o per sospettare una concomitante ipertensione polmonare. Potranno poi essere eseguiti approfondimenti diagnostici con tecniche di imaging.

La BPCO è una patologia ad elevato impatto sociale e farmaco-economico, per cui negli ultimi anni le Regioni hanno proposto dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) considerando:

- l'elevata prevalenza di BPCO nella popolazione;
- l'elevato rischio per la salute in termini di disabilità fisica e mortalità;
- la necessità di identificare modelli di integrazione tra differenti Servizi.

I PDTA propongono modelli diversi, ma con l'obiettivo comune di identificare la patologia nelle fasi precoci, nelle quali l'intervento educativo, farmacologico e gestionale può essere più efficace.

I percorsi del paziente affetto da BPCO sottolineano la necessità dell'esecuzione della spirometria per una corretta diagnosi, stadiazione e monitoraggio. Riassuntivamente:





- per le **nuove diagnosi**, una spirometria semplice\* (indagine di 1° livello) dovrebbe essere eseguita in presenza di un sospetto diagnostico e comunque dopo la risoluzione di una eventuale fase acuta quando il quadro clinico si è stabilizzato. L'esecuzione di una spirometria durante la fase acuta non consente di definire in modo corretto il reale livello di gravità dell'ostruzione.

Il Medico di Medicina Generale che prende in carico il paziente deve valutarlo con una spirometria semplice, eseguita nel *setting* della Medicina Generale, oppure, quando non disponibile, inviarlo dallo specialista operante presso strutture identificate dalle Regioni.

I soggetti da sottoporre ad indagine sono quelli a rischio (fumatori o con esposizione ambientale) e che presentino dei sintomi suggestivi della patologia (tosse, secrezioni bronchiali, dispnea). Dopo la valutazione della spirometria semplice, integrata dai dati clinici, il medico (MMG o specialista) avrà gli elementi sufficienti per indirizzare il trattamento secondo le raccomandazioni di seguito riportate.

Nel caso la spirometria semplice indirizzi verso un quadro ostruttivo grave o molto grave ( $FEV_1 < 50\%$ ), oppure sia presente un quadro clinico che a prescindere dal valore di  $FEV_1$  sia considerato dal MMG grave per la presenza di importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni, è opportuno inviare il paziente dallo specialista entro 6 mesi per eseguire indagini di 2° livello, come previsto dai LEA.

- per i **pazienti già in trattamento**
  - a. eseguire una spirometria semplice entro 1 anno dalla pubblicazione della nota, se non già effettuata nei precedenti 12 mesi;
  - b. se la spirometria è già stata eseguita, il valore  $FEV_1$  è da considerare valido per gli eventuali utilizzi prescrittivi.
  - c. si raccomanda che la spirometria venga ripetuta mediamente ogni 2 anni, salvo esigenze cliniche particolari.

In presenza dei seguenti scenari clinici:

- riscontro un  $FEV_1 < 50\%$ ;
- pazienti in trattamento con una associazione LABA/LAMA o LABA/ICS e che, a prescindere dal valore di  $FEV_1$ , presentano una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea.

Per entrambi gli scenari clinici, entro 12 mesi dalla pubblicazione della nota AIFA è opportuno inviare il paziente dallo specialista per eseguire indagini di 2° livello<sup>†</sup>, come previsto dai LEA.

## Il trattamento farmacologico

La BPCO è una condizione patologica cronica complessa, la cui tendenza è una continua evoluzione verso stadi di maggiore gravità. È quindi di fondamentale importanza da un lato ridurre i sintomi, e in particolare aumentare la tolleranza allo sforzo e dall'altro mettere in atto le misure utili a controllare/rallentare la progressione della malattia, prevenire e trattare le riacutizzazioni e ridurre la mortalità. Le misure atte ad ottenere tale obiettivo sono numerose e sono sia di tipo preventivo sia di tipo terapeutico, farmacologico e non farmacologico<sup>1</sup>. È inoltre importante una gestione clinica integrata fra Medicina Generale e Specialistica al fine di garantire una adeguata strategia di prevenzione, l'appropriatezza della diagnosi e della terapia<sup>3,4</sup>.

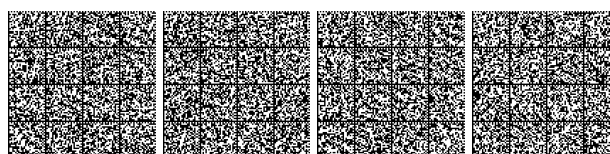
Tutte le raccomandazioni delle linee guida concordano nel definire la terapia inalatoria con broncodilatatori come cardine del trattamento farmacologico della BPCO stabile.

### \* SPIROMETRIA SEMPLICE

Test basato sulla sola curva flusso-volume.

### † SPIROMETRIA GLOBALE

Test che comprende la misurazione dei volumi polmonari assoluti, in particolare volume residuo e capacità funzionale residua, e la diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Queste misure servono a valutare i livelli di iperinflazione, intrappolamento aereo ed enfisema.<sup>4</sup>



Nonostante le attuali ampie disponibilità di broncodilatatori per via inalatoria e di *device*, l'aderenza al trattamento nei pazienti con BPCO si attesta, a livello internazionale ed in Italia, intorno al 22-33%, confermando il ben noto basso livello di aderenza alla terapia inalatoria delle principali patologie ostruttive croniche respiratorie<sup>7,8</sup>.

Le raccomandazioni delle principali linee guida rispetto alla terapia farmacologica sono tra loro concordi, anche se all'interno di algoritmi diversi. Riassuntivamente si può affermare che:

- è indicata una strategia terapeutica "a gradini", correlata alla gravità, con l'aggiunta progressiva di farmaci o l'uso di loro associazioni;
- le principali variabili da considerare nella scelta della terapia inalatoria iniziale, in presenza di un quadro clinico stabile, sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico);
- le scelte successive dipenderanno dalla risposta clinica e dalla tollerabilità del trattamento.

Gli scenari identificati dalle linee guida GOLD<sup>1</sup> e le conseguenti proposte terapeutiche per la terapia iniziale di mantenimento sono le seguenti:

- **Gruppo A:** basso rischio di riacutizzazioni (0-1 riacutizzazioni moderate all'anno senza necessità di ricovero) e sintomi lievi (mMRC: 0-1 oppure CAT: <10), è raccomandato l'uso di un broncodilatatore (short o long acting);
- **Gruppo B:** pazienti sintomatici (mMRC:  $\geq 2$  oppure CAT:  $\geq 10$ ) e a basso rischio di riacutizzazioni, è raccomandata la terapia di mantenimento con un LABA o un LAMA;
- **Gruppo C:** pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni (storia annuale di almeno 2 riacutizzazioni moderate o almeno 1 riacutizzazione che ha richiesto il ricovero) e con sintomi lievi (mMRC: 0-1 oppure CAT: < 10), è raccomandata la monoterapia con un LAMA;
- **Gruppo D:** pazienti più gravi (storia annuale di almeno 2 riacutizzazioni moderate/almeno 1 riacutizzazione che ha richiesto il ricovero, mMRC:  $\geq 2$  oppure CAT:  $\geq 10$ ), la terapia iniziale di mantenimento raccomandata è rappresentata da un LAMA. La linea guida raccomanda di prendere in considerazione l'associazione LABA+LAMA se il paziente è fortemente sintomatico (CAT: >20) o l'associazione LABA+ICS nei pazienti con pregressa asma e/o se la conta degli eosinofili è >300 cellule/mcl.

In caso di mancata o insufficiente risposta clinica alla monoterapia, al LABA+LAMA o al LABA+ICS, verificata la *compliance* e la corretta tecnica inalatoria, le linee guida GOLD prevedono una *escalation* della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle co-morbilità.

- se l'obiettivo è **ridurre la dispnea**:

1° step: prevede il passaggio dalla monoterapia con un LABA o LAMA alla duplice terapia LABA+LAMA;

2° step: prevede il passaggio dalla duplice terapia (LABA+LAMA) alla triplice (LABA+LAMA+ICS).

- se l'obiettivo è ridurre le **riacutizzazioni** o **entrambi**:

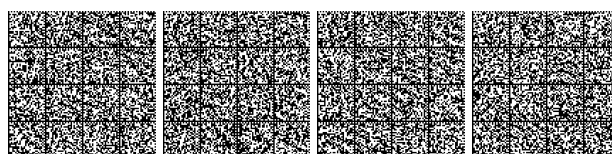
1° step: prevede il passaggio dalla monoterapia con un LAMA o LABA alla duplice terapia LABA+LAMA o LABA+ICS.

I pazienti con pregressa asma e quelli che presentano 1 riacutizzazione/anno e gli eosinofili >300 cellule/ $\mu$ L, sembrano avere una miglior risposta ai LABA+ICS.

Nei pazienti con eosinofili >100 cell/ $\mu$ L in cui si siano verificate più di 2 riacutizzazioni moderate oppure un ricovero per riacutizzazione nei 12 mesi precedenti, i LABA+ICS dovrebbero essere presi in considerazione.

2° step: prevede il passaggio dalla duplice alla triplice terapia (LABA+LAMA+ICS).

L'aggiunta dell'ICS dovrebbe essere considerata se gli eosinofili sono >100 cell/ $\mu$ L.



Considerare una de-escalation (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite, indicazione iniziale inappropriata o assenza di risposta agli ICS.

### Gli erogatori

Una revisione della letteratura condotta dall'*American College of Chest Physicians* e dall'*American College of Asthma, Allergy and Immunology* (ACCP/ACAAI)<sup>9</sup> ha evidenziato la sostanziale sovrapponibilità dei diversi erogatori in termini di efficacia, pur avendo una diversa complessità di utilizzo.

Le linee guida GOLD<sup>1</sup> ribadiscono che nessuno degli RCT condotti ha dimostrato la superiorità di un erogatore rispetto ad un altro e che la scelta deve essere fatta dal clinico, sulla base delle caratteristiche e delle preferenze del paziente, al fine di ottimizzare la somministrazione del medicinale. Affermano inoltre che è stata dimostrata una correlazione tra errato utilizzo del *device* e controllo dei sintomi della BPCO, sottolineando che in nessun caso, indipendentemente dal *device* utilizzato, il paziente può essere esentato da una formazione sulla corretta tecnica inalatoria.

Si può quindi affermare che un adeguato training sull'utilizzo del *device*, che includa anche dimostrazioni pratiche e re-check periodici, rappresenta la migliore garanzia di efficacia ed aderenza al trattamento<sup>10</sup>.

### Considerazioni conclusive

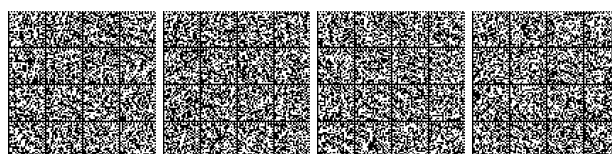
In base alle prove di efficacia disponibili tutte le classi di farmaci migliorano, in varia misura, la dispnea, la tolleranza allo sforzo e, in taluni casi, riducono la frequenza delle riacutizzazioni o le ospedalizzazioni. Va comunque considerato che in generale la popolazione inclusa negli studi registrativi presentava al basale un basso numero di riacutizzazioni. Inoltre, le evidenze attualmente disponibili derivate da studi di confronto **fra le diverse classi** e **fra le diverse associazioni** di farmaci non consentono di trarre conclusioni definitive circa differenze nel rallentamento della progressione della malattia, nella riduzione della mortalità totale e respiratoria<sup>1,5</sup>.

Inoltre, **all'interno delle singole classi** dei broncodilatatori a lunga durata d'azione (compresi quelli di recente commercializzazione) le prove di efficacia sono derivate, nella maggioranza dei casi, da studi vs placebo o, nel caso di confronti con un farmaco attivo, da ipotesi di non inferiorità.

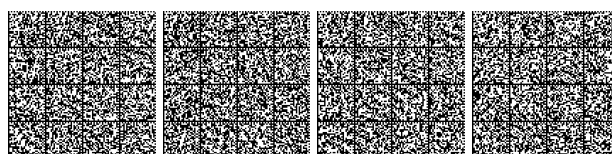
Gli esiti primari scelti nella maggior parte degli studi sono rappresentati in genere dalla variazione di parametri spirometrici, quali il FEV<sub>1</sub> e, in misura minore, dalla riduzione del numero delle riacutizzazioni. Nei confronti diretti i risultati, anche se statisticamente significativi, sono spesso al limite della rilevanza clinica<sup>11</sup>. Quanto sopra vale anche per le evidenze relative alla superiorità della terapia triplice rispetto alla duplice, che hanno mostrato vantaggi contenuti sia in termini di FEV<sub>1</sub> che di tasso di riacutizzazioni<sup>12-15</sup>.

Va peraltro sottolineato che, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, derivanti dai risultati delle numerose revisioni sistematiche pubblicate<sup>16-20</sup>, non esistono elementi che giustifichino l'assegnazione di una priorità nella scelta tra i diversi farmaci all'interno della stessa classe. Infatti, le eventuali differenze evidenziate in alcuni studi non sono ritenute sufficientemente robuste o risultano di scarsa rilevanza clinica. Infine, anche nelle raccomandazioni formulate delle linee guida più accreditate si fa riferimento alle classi farmacologiche e non ai singoli principi attivi.

Sarebbe quindi necessario promuovere studi che realizzino confronti diretti fra le varie strategie terapeutiche, che selezionino tipologie di pazienti con caratteristiche più trasferibili alla pratica clinica e verifichino esiti di maggiore rilevanza clinica.<sup>5</sup>

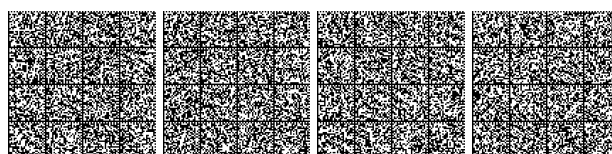






**Principali voci bibliografiche:**

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2020. [https:// goldcopd.org/gold-reports/](https://goldcopd.org/gold-reports/)
2. National Institute of Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Published date: December 2018, update: July 2019. Disponibile on line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>
3. La gestione clinica integrata della BPCO rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2014; 1: 5 -19 Disponibile on line: [www.aimarnet.it](http://www.aimarnet.it); [www.aiponet.it](http://www.aiponet.it); [www.simernet.it](http://www.simernet.it); [www.simg.it](http://www.simg.it).
4. Bettoncelli G. et al: The clinical and integrated management of COPD. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2014; 9:25.
5. Celli B R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD Eur Respir J 2015; 45: 879–905.
6. Miravittles M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD Arch Bronconeumol. 2012; 48:247–57.
7. Mäkelä MJ et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. Respir Med. 2013; 107:1481-90.
8. L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2020. Roma Agenzia italiana del farmaco 2021. Disponibile on line: <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2020>
9. Dolovich M.B. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of chest physicians/American College of asthma, Allergy, and Immunology, Chest 2005; 127:335-71.
10. Lavorini F et al. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR). Pulm Pharmacol Ther 2015; 34:25-30.
11. Donohue JF. Minimal Clinically Important Differences in COPD Lung Function, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2005; 2:1, 111-24.
12. Rojas-Reyes MX et al. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD008532. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub3.
13. Zheng Y et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018; 363:k4388.
14. Calzetta L et al. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy. A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. Chest 2019; 155:758-70.
15. Lai CC et al. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019; 14: 1539.
16. Geake et al. Indacaterol, a once daily beta-agonist, versus twice-daily beta-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 10;1:CD010139. doi: 10.1002/14651858.CD010139.pub2.
17. Roskell et al. Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9:813-24. doi: 10.2147/COPD.S59673. eCollection 2014.
18. Ismaila AS et al. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:2495.
19. Karabis et al. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network metanalysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013; 8:405-23. doi: 10.2147/COPD.S48967.
20. Schlueter et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2016; 10:89-104. doi: 10.1177/1753465815624612.



**Allegato 1. SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE SPECIALISTICA PER LA BPCO**

Compilazione a carico degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.).

Medico proscrittore \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_ Az. Sanitaria \_\_\_\_\_

☐ U.O. \_\_\_\_\_ ☐ Ambulatorio pneumologico \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Sesso: ☐ M ☐ F

Data di Nascita	Residenza	Codice Fiscale
-----------------	-----------	----------------

**Verificata la presenza delle seguenti condizioni:**

☐ diagnosi clinica e spirometrica di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

**FEV<sub>1</sub> / FVC (da esame spirometrico) < 0,70 (70%)**


Indicare il valore misurato con lo spirometro dopo broncodilatazione

☐ FEV<sub>1</sub>>50% oppure ☐ FEV<sub>1</sub><50%

Indicare il valore misurato con lo spirometro

### Terapia inalatoria in atto:

 LAMA

 LABA

LABA + LAMA

LABA + ICS

LABA + ICS + LAMA #

 altro

### Sezione 1: valutazione clinica e proposta di strategia terapeutica (Opzionale)

### Valutazione clinica della terapia in corso

❑ Terapia efficace: conferma della terapia in atto

☐ Terapia inefficace o parzialmente efficace per:


- permanenza della dispnea

- permanenza di riacutizzazioni

☐ permanenza sia di riacutizzazioni sia di dispnea

☐ Terapia non tollerata

**Proposta di strategia terapeutica:**

 LAMA

☐ LABA \_\_\_\_\_

❑ LABA + LAMA

☐ LABA + ICS \_\_\_\_\_

☐ (LABA + ICS + LAMA) # \_\_\_\_\_  
unico inalatore

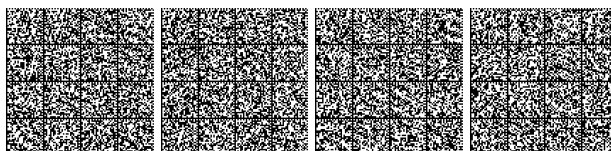
unico inalatore

☐ altro

# per la prescrizione di un LABA + ICS + LAMA (unico inalatore) è necessario il PT (compilare la sezione 2)

Data di valutazione

Timbro e Firma del Medico



## Sezione 2: Piano Terapeutico AIFA (unico per le triplici associazioni fisse)

Compilazione a carico degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.).

### Piano Terapeutico AIFA per la prescrizione della TRIPLICE terapia LABA/LAMA/ICS (in singolo erogatore) nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

La rimborsabilità SSN è limitata:

per

- **Beclometasone dipropionato/ formoterolo fumarato diidrato/ glicopirronio bromuro**

alla terapia di mantenimento dei pazienti adulti con diagnosi di BPCO di grado da moderato a severo, che non siano sufficientemente controllati dall'associazione di un corticosteroide inalatorio e di un beta2-agonista a lunga durata d'azione.

per

- **Budesonide/glicopirronio bromuro/ formoterolo fumarato diidrato**

- **Fluticasone furoato/ umeclidinio bromuro/ vilanterolo trifenate**

al trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da BPCO da moderata a severa, che non siano adeguatamente trattati con un'associazione di un corticosteroide per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o un'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione.

**Per tutti i LABA/LAMA/ICS** devono essere inoltre soddisfatte ENTRAMBE le condizioni di seguito riportate:

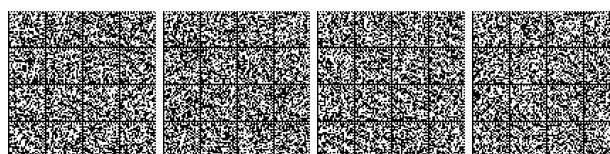
- 1 ☐ Paziente con diagnosi conclamata di BPCO da moderata a grave e con almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che ha richiesto il ricovero ospedaliero;
- 2 ☐ Paziente affetto da BPCO con dispnea classificabile come ai punti A) oppure B):

A) Dispnea di grado 2 o superiore misurata tramite il questionario mMRC per la dispnea:

#### Questionario mMRC

Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare).
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
Grado 3	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti
Grado 4	Mi manca il fiato a riposo, per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi

oppure:



B) Punteggio al test di valutazione della sintomatologia CAT pari almeno a 10

**Questionario CAT (COPD Assessment Test - CATTM)**

Non tossisco mai	0 1 2 3 4 5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0 1 2 3 4 5	Non ho nessuna energia	
<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>			

<input type="checkbox"/> PRIMA PRESCRIZIONE	<input type="checkbox"/> PROSECUZIONE TERAPIA
	Posologia
<input type="checkbox"/> Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro.	2 inalazioni (ciascuna da 87 mcg/5 mcg /9 mcg) due volte al giorno.
<input type="checkbox"/> Fluticasone furoato/umeclidinio bromuro/vilanterolo trifrenato.	1 inalazione (da 92 mcg/55 mcg/22 mcg) ogni giorno alla stessa ora.
<input type="checkbox"/> Budesonide/glicopirronio bromuro/formoterolo fumarato diidrato.	2 inalazioni (ciascuna da 160 mcg/7,2 mcg/5 mcg) due volte al giorno.

**NB per tutti i farmaci le dosi indicate sono anche le dosi massime raccomandate**

Validità del Piano terapeutico: \_\_\_\_\_ mesi

La validità massima del Piano Terapeutico è di 12 mesi

Data valutazione \_\_\_\_\_

Timbro e Firma del Medico

\_\_\_\_\_

