

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 99. (Determina n. 822/2026).

IL PRESIDENTE

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 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto 8 gennaio 2024, n. 3, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

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;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004, recante «Note AIFA 2004», pubblicata nel supplemento ordinario n. 162 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004, e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA 27 ottobre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 255 del 2 novembre 2005; che va a modificare la determina AIFA del 29 ottobre 2004 sopra citata;

Vista la determina AIFA 14 novembre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 269 del 18 novembre 2005, che annulla e sostituisce la determina AIFA del 27 ottobre 2005;

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;

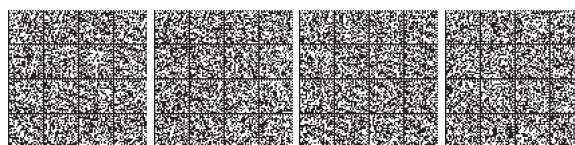
Considerato che, in data 26 marzo 2024, si è insediata la nuova Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA che concentra le funzioni e le competenze proprie sia della precedente CTS sia del CPR;

Visto il regolamento recante norme sull'organizzazione e sul funzionamento della Commissione scientifica ed economica del Farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, con delibera n. 89 del 15 dicembre 2025, e approvato dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione;

Tenuto conto che la Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA svolge le funzioni di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, come da ultimo modificato dall'art. 15 del decreto del Ministro della salute 8 gennaio 2024, n. 3, nonché le funzioni di supporto tecnico-consulativo all'Agenzia ai fini della contrattazione prevista dall'art. 48, comma 33, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, sopracitato;

Vista la determina n. 73062 del 6 giugno 2024, a firma del direttore tecnico-scientifico, e successivi aggiornamenti, recante la costituzione del «Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT)» con l'obiettivo di effettuare una revisione delle Note AIFA e dei PT attualmente vigenti al fine di operare una semplificazione dell'attuale regolamentazione sulla base delle nuove evidenze scientifiche o a fronte dell'impiego di strumenti alternativi (linee di indirizzo prescrittive);

Vista la delibera n. 13 del 25 febbraio 2026, con la quale il consiglio di amministrazione ha disposto che siano sottoposte ad approvazione del consiglio di amministrazione le procedure individuate nella «Mappatura delle procedure di AIFA soggette a deliberazione del CdA o direttamente pubblicate nella *Gazzetta Ufficiale*» da cui derivi un impatto di spesa farmaceutica in termini di aggravio e di risparmio;



Considerato che le Note AIFA sono uno strumento regolatorio volto a definire le condizioni di impiego dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, in seguito alla prescrizione in ambito territoriale da parte dei medici;

Tenuto conto che la Nota AIFA 99 disciplina la prescrizione dei farmaci per l'indicazione nella terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con della Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO);

Vista la determina AIFA n. 92/2022 del 15 febbraio 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 47 del 25 febbraio 2022, recante «Aggiornamento della Nota AIFA 99 di cui alla determina AIFA n. 31/2022 del 28 gennaio 2022»;

Preso atto del contenuto delle Linee guida internazionali per il trattamento della BCO menzionate e, in particolare, della «*Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (GOLD)*» che, sin dal 2023, raccomanda l'utilizzo di singoli inalatori al fine di favorire una maggiore aderenza terapeutica e rafforza la raccomandazione all'impiego delle associazioni LABA+LAMA e LABA+LAMA+ICS, anticipandone l'utilizzo a stadi clinici di malattia meno gravi, ampliando, pertanto, la popolazione eleggibile;

Visti i pareri positivi sull'aggiornamento della Nota AIFA 99, resi dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco, in accordo con il Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT), nella seduta del 13-17 gennaio 2025, nella seduta del 7-11 aprile 2025, nella seduta del 16-20 giugno 2025, nella seduta del 30 ottobre 2025 e nella seduta del 19-23 gennaio 2026 con i quali si è deliberato anche la contestuale eliminazione della Scheda di valutazione e prescrizione BPCO e la modifica del regime di fornitura dei medicinali in triplici associazioni inalatorie LABA+LABA+ICS;

Considerato, inoltre, che la Commissione scientifica ed economica del farmaco, con il parere del 30 ottobre 2025, ha stabilito l'introduzione di una clausola di salvaguardia correlata all'andamento della spesa farmaceutica relativa ai medicinali soggetti alla Nota AIFA 99;

Visto il verbale della riunione del Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT) tenutasi in data 20 aprile 2026;

Vista la delibera n. 43 del 29 maggio 2026 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, concernente l'aggiornamento della Nota AIFA. 99;

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. 92/2022 del 15 febbraio 2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 99;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota AIFA 99

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 99, ed il relativo allegato 1 relativo alla scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la BPCO, annesso alla determina AIFA n. 92/2022 del 15 febbraio 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 47 del 25 febbraio 2022.

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

È abrogata la Scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) relativamente alla terapia inalatoria con associazioni precostituite LAMA+LABA+ICS.

La spesa complessiva dei medicinali assoggettati alla Nota AIFA 99 nel 2024, certificato dai dati di monitoraggio della spesa (flusso OSMED più flusso tracciabilità del farmaco), è stato pari a 583,59 milioni di euro, con una crescita rispetto al 2023 pari al +1,34%.

L'Agenzia, come da parere reso dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco e riportato in premessa, provvederà al monitoraggio della spesa e dei consumi, a dodici mesi dalla data di efficacia del presente atto, dei farmaci assoggettati alla Nota AIFA 99, al fine di verificare l'impatto della decisione riservandosi la facoltà di avviare d'ufficio un nuovo procedimento di rinegoziazione dei medicinali interessati qualora i consumi si discostino dal trend precedente.

Le regioni e le aziende sanitarie sono comunque tenute a verificare l'appropriatezza delle prescrizioni in ambito territoriale dei farmaci oggetto del presente provvedimento.

Art. 3.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura dei medicinali in triplici associazioni preconstituire LAMA+LABA+ICS è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

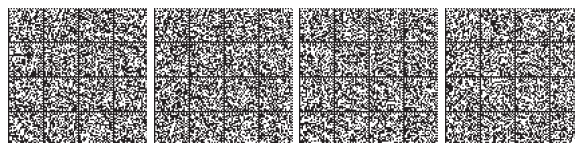
Art. 4.

Disposizioni finali

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

Roma, 17 giugno 2026

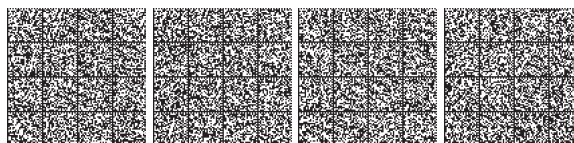
Il Presidente: NISTICÒ



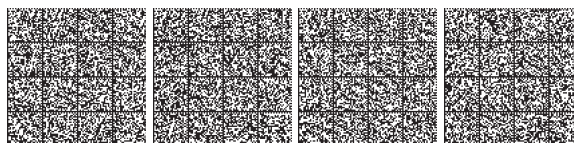
NOTA 99

Farmaci inclusi nella Nota 99	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 o espettorazione e/o una storia di esposizione a fattori di rischio per la malattia, deve essere confermata mediante spirometria che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente: FEV1/FVC¹ (dopo broncodilatazione) <0,70 (70%). • se FEV1 ≥50% il MMG potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria seguendo le raccomandazioni delle linee guida GOLD o richiedere la consulenza specialistica. • se FEV1 <50% la prescrizione del trattamento di mantenimento (superata la eventuale fase acuta che potrà essere gestita dal MMG) richiede una valutazione del danno funzionale polmonare mediante l'esecuzione di indagini di secondo livello e una rivalutazione periodica del trattamento. 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[^]), capacità di svolgere esercizio fisico (valutata attraverso il questionario CAT^{^^})], comorbidità e diverso profilo di eventi avversi. Il trattamento farmacologico è complementare al trattamento non-farmacologico: i medici dovrebbero sottolineare l'importanza di un ambiente privo di fumo, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare.
LABA - beta2-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 LAMA + LABA + ICS (unico erogatore) • Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro • Fluticasone furoato/umeclidinio bromuro/vilanterolo trifrenatato • Budesonide/glicopirronio bromuro/formoterolo fumarato diidrato	

¹ FEV1= quantità di aria espirata nel primo secondo di espirazione forzata, in italiano VEMS;
FVC= Forced Vital Capacity, in italiano CVF: capacità vitale forzata.



Trattamento Farmacologico secondo le LG GOLD	≥1 riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	<u>Gruppo E</u> LABA + LAMA** Prendere in considerazione LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL	
	Nessuna riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	<u>Gruppo A</u> Un broncodilatatore (short* o long acting)	<u>Gruppo B</u> LABA + LAMA**
		mMRC 0 -1 e/o CAT <10	mMRC ≥2 e/o CAT ≥10
*un SABA (Short Acting Beta Agonist) oppure un SAMA (Short Acting Muscarinic Antagonist). Un loro impiego 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 **Terapia con singolo inalatore può essere più conveniente ed efficace di quella con inalatori multipli; gli inalatori singoli migliorano l'aderenza terapeutica			
Raccomandazioni delle LG GOLD per i trattamenti successivi	In caso di mancata/insufficiente risposta clinica al trattamento, verificata la compliance, la corretta tecnica inalatoria e le strategie terapeutiche non farmacologiche, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABE). - Se l'obiettivo è ridurre la dispnea: 1° step: da LABA o LAMA passare a LABA+LAMA 2° step: in caso di mancata risposta clinica a seguito dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, si consiglia di: - prendere in considerazione un eventuale cambio di dispositivo inalatore o di molecole - Implementare o intensificare il/i trattamento/i non farmacologico/i - Indagare (e trattare) in modo appropriato altre cause di dispnea - Se l'obiettivo è ridurre le riacutizzazioni, o le riacutizzazioni con dispnea: 1. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA se eosinofili <300 cell/μL. 1a. in caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici ≥100 cell/μL passare da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS). 1b. in caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici <100 considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina. 2. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL; in caso di persistenza di riacutizzazioni, considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina o farmaci biologici autorizzati e rimborsati dal SSN.		



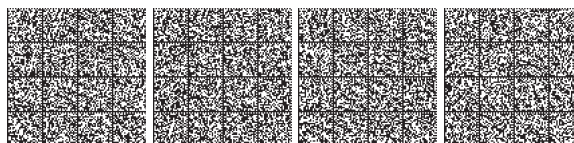
Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS	a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia di esacerbazioni c. in caso di recenti e/o attuali riacutizzazioni, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA (se eosinofili plasmatici <100 cell/μL) o LABA+LAMA+ICS (se eosinofili plasmatici $\geq$100 cell/μL)
	Considerare una <i>de-escalation</i> (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite, di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS.

[^] **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 CATTM) (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 polmonare	
Ho molta energia	① ② ③ ④ ⑤	Non ho nessuna energia	
PUNTEGGIO TOTALE			



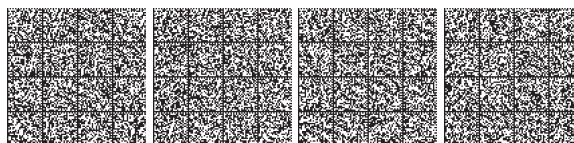
DIAGNOSI

Le principali linee guida¹⁻³ 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 FEV1/FVC deve essere minore di 0,70 (70%). La conferma mediante spirometria della presenza di una broncoostruzione permanente è un presupposto irrinunciabile per una scelta terapeutica appropriata;
- nell'ambito di una diagnosi di BPCO, in base al valore di FEV1, vengono individuati, per convenzione, 4 livelli di gravità dell'ostruzione:
 - Lieve = FEV1 $\geq$ 80% del valore teorico
 - Moderata = FEV1 $<$ 80% e $\geq$ 50% del valore teorico
 - Grave = FEV1 $<$ 50% e $\geq$ 30% del valore teorico
 - Molto grave = FEV1 $<$ 30% del valore teorico

Si evidenzia che l'utilizzo del rapporto FEV1/FVC $<$ 0,70 (70%) può generare una sottostima della condizione patologica (falsi negativi) nei soggetti di età $<$ 50 anni⁴⁻⁶ e un eccesso di diagnosi (falsi positivi) nei soggetti di età $>$ 50 anni^{4,7}. 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 FEV1/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%. Un'altra criticità è rappresentata dalla sottostima della capacità vitale misurata con curva forzata (FVC) rispetto alla misura con curva lenta (VC)^{1,8,9}. 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 parametro⁶. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), comorbidità, BMI^{1,9-11}.



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 “transder” 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.

In sintesi:

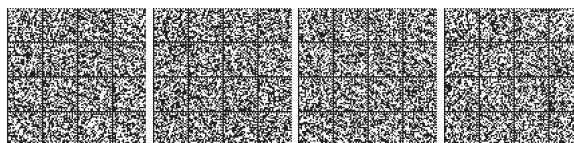
- per le **nuove diagnosi**, una spirometria semplice* (indagine di 1° livello) dovrebbe essere eseguita in presenza di un sospetto diagnostico e comunque dopo la risoluzione di una eventuale fase acuta quando il quadro clinico si è stabilizzato. L’esecuzione di una spirometria durante la fase acuta 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, o inviarlo dallo specialista operante nel Servizio Sanitario Nazionale. 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. se la spirometria è già stata eseguita, il valore FEV_1 è da considerare valido per gli eventuali utilizzi prescrittivi;
 - b. si raccomanda che la spirometria venga ripetuta mediamente ogni 2 anni, salvo esigenze cliniche particolari.

* **SPIROMETRIA SEMPLICE**

Test basato sulla sola curva flusso-volume



In caso di ostruzione grave o molto grave (FEV1 <50%), o di una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea, è opportuno inviare il paziente dallo specialista per eseguire indagini di 2° livello⁺, 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 farmacologico¹. 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^{3,5}. Tutte le raccomandazioni delle linee guida concordano nel definire la terapia inalatoria con broncodilatatori come cardine del trattamento farmacologico della BPCO stabile. 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^{12,13}. Le raccomandazioni delle principali linee guida in merito alla terapia farmacologica sono tra loro concordi, anche se all'interno di algoritmi diversi. Riassuntivamente si può affermare che:

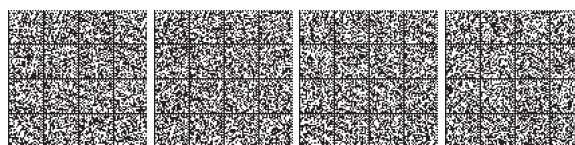
- è indicata una strategia terapeutica "a gradini" correlata alla gravità, con l'aggiunta progressiva di farmaci o l'uso di loro associazioni;
- le principali variabili da considerare nella scelta della terapia inalatoria iniziale, in presenza di un quadro clinico stabile, sono le seguenti: grado di 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 GOLD¹ e le conseguenti proposte terapeutiche per la terapia **iniziale e di mantenimento** sono le seguenti:

- Gruppo A: nei pazienti con sintomi lievi (mMRC: 0-1 oppure CAT:< 10) e in assenza di riacutizzazione moderata e severa nell'anno precedente, si raccomanda una terapia con un

⁺ 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 enfisema⁴



broncodilatatore long acting (LABA o LAMA) o un broncodilatatore short acting, solo in pazienti con dispnea molto occasionale.

- Gruppo B: nei pazienti sintomatici (mMRC: ≥ 2 oppure CAT: ≥ 10) e in assenza di riacutizzazione moderata e severa, è raccomandata la terapia con doppia broncodilatazione LABA + LAMA^{1,14};
- Gruppo E: nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni (storia annuale di almeno 1 riacutizzazione moderata o severa nei precedenti 12 mesi) si raccomanda il trattamento con doppia terapia broncodilatatrice LABA + LAMA; nei pazienti con livello di eosinofili ematici $\geq 300/\mu\text{L}$ si raccomanda l'utilizzo dell'ICS. La presenza di eosinofili suggerisce un tipo di flogosi, che necessita del trattamento con la triplice, che secondo le evidenze emerse da due ampi studi clinici randomizzati, IMPACT¹⁵ ed ETHOS¹⁶⁻¹⁸, riducono la mortalità per tutte le cause rispetto alla duplice terapia inalatoria con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Trattamento successivo in caso di mancata o insufficiente risposta clinica

Verificata la compliance, la corretta tecnica inalatoria e le strategie terapeutiche non farmacologiche, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABE).

▪ Se l'obiettivo è ridurre la dispnea:

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

2° step: in caso di mancata risposta clinica a seguito dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, si consiglia di:

- cambiare il dispositivo inalatore o le molecole
- Implementare o intensificare il/i trattamento/i non farmacologico/i
- Indagare (e trattare) in modo appropriato altre cause di dispnea

▪ Se l'obiettivo è ridurre le riacutizzazioni, o le riacutizzazioni con dispnea:

1. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA se eosinofili plasmatici $< 300 \text{ cell}/\mu\text{L}$.

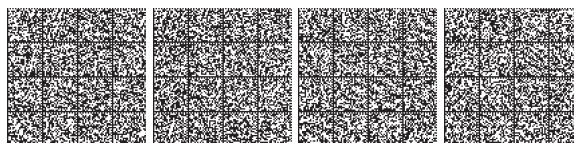
1a. In caso di persistenza delle riacutizzazioni, passare da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS) se eosinofili plasmatici $\geq 100 \text{ cell}/\mu\text{L}$.

2a. In caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici $< 100 \text{ cell}/\mu\text{L}$ considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina.

2. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici $\geq 300 \text{ cell}/\mu\text{L}$; in caso di persistenza di riacutizzazioni, considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina o farmaci biologici autorizzati e rimborsati dal SSN.

Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS

- a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS



- b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia di esacerbazioni
- c. in caso di recenti e/o attuali riacutizzazioni, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA (se eosinofili plasmatici <100 cell/ μ L) o LABA+LAMA+ICS (se eosinofili plasmatici ≥ 100 cell/ μ L)

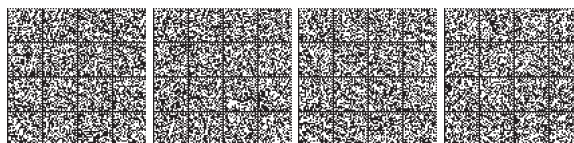
Considerare una de-escalation (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite o di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS^{1,19-20}.

GLI EROGATORI

L'uso appropriato dei dispositivi inalatori è fondamentale per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio della terapia inalatoria e garantire l'efficacia del trattamento. Una revisione della letteratura dall'American College of Chest Physicians e dall'American College of Asthma, Allergy and Immunology (ACCP/ACAAI)²¹ ha evidenziato la sostanziale sovrapponibilità dei diversi erogatori in termini di efficacia, pur avendo una diversa complessità di utilizzo. Le linee guida GOLD¹ 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 trattamento²².

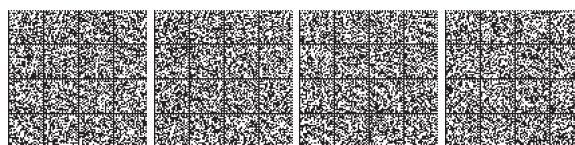
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La gestione globale della BPCO richiede un approccio complesso ed un costante monitoraggio del paziente, al fine di controllare i sintomi, ridurre la frequenza, la gravità delle riacutizzazioni e il rischio di ospedalizzazione. Garantire un trattamento non-farmacologico complementare al trattamento farmacologico, identificare e ridurre l'esposizione ai fattori di rischio, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria dei farmaci, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare, indagare e trattare attivamente le co-morbilità, sono elementi sostanziali nella corretta strategia di gestione del paziente affetto da BPCO.



Bibliografia

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2026. <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. <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 online: www.aimarnet.it; www.aiponet.it; www.simernet.it; www.simg.it.
4. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expertbased diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309369>.
5. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax* 2014; 69(5): 409-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525095>.
6. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J* 2018; 51(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449425>.
7. Van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient- reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1): 41-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583891>.
8. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE, Neder JA. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV₁/FVC Ratio? *Chest*. 2019 Sep;156(3):497-506. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.001. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768928.
9. Bettoncelli G. et al: The clinical and integrated management of COPD. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014; 9:25.
10. 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.
11. Miravittles M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:247-57.
12. Mäkelä MJ et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013; 107:1481-90.



13. L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2023. Roma Agenzia italiana del farmaco 2024. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2023>.
14. Maltais, François et al. "Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial." *Respiratory research* vol. 20,1 238. 30 Oct. 2019, doi:10.1186/s12931-019-1193-9.
15. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18):1671-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352>.
16. Rabe, Klaus F et al. "Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD." *The New England journal of medicine* vol. 383,1 (2020): 35-48. doi:10.1056/NEJMoa1916046.
17. Lipson, David A et al. "Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD." *The New England journal of medicine* vol. 378,18 (2018): 1671-1680. doi:10.1056/NEJMoa1713901.
18. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1508-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162970>.
19. Yang, Ian A et al. "Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2012,7 CD002991. 11 Jul. 2012, doi:10.1002/14651858.CD002991.pub3.
20. Leitaio Filho, Fernando Sergio et al. "Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM)." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 204,10 (2021): 1143-1152. doi:10.1164/rccm.202102-0289OC
21. 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.
22. 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.

