



Data 06/09/2021 Protocollo N° 0390084 Class: G.930.01.1 Fasc.

Allegati N° 2 per tot.pag. 22

Oggetto: Istituzione Nota AIFA 99: trasmissione Determina DG/965/2021.

Ai Direttori Generali
Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-
accreditate

Alle Organizzazioni sindacali dei Medici di Assistenza
Primaria
Alle Organizzazioni sindacali dei medici Pediatri di
Libera Scelta

Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti
Agli Ordini dei Medici Chirurghi

A Federfarma Veneto
A Farmacieunite
Ad Assofarm

e p.c.

Al Direttore Generale
Area Sanità e Sociale

Al Direttore
Programmazione Sanitaria-LEA

Al Direttore Generale
Azienda Zero

Si invia, in allegato, alle SS.LL. la Determina n. DG/965/2021 *"Istituzione della Nota AIFA 99 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"*, pubblicata nella GU n. 207 del 30.08.2021.

Con l'introduzione della Nota 99, in vigore a partire dal 1.9.2021, la prescrizione a carico 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

Area Sanità e Sociale

Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia Tel. 041.2793412-3415-3406-1453 – Fax n. 041.2793468

PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it



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 (FEV1/FVC dopo broncodilatazione <70%).

La nota 99 specifica infatti la necessità di eseguire una spirometria per una corretta diagnosi, stadiazione e monitoraggio del paziente affetto da BPCO. In particolare:

- 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. Il MMG 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 di riferimento

Nel caso la spirometria semplice indirizzi verso un quadro ostruttivo grave o molto grave (FEV1 <50%), oppure sia presente un quadro clinico che a prescindere dal valore di FEV1 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;

- 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 FEV1 è da considerarsi 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 FEV1 < 50%;
- pazienti in trattamento con una associazione LABA/LAMA o LABA/ICS e che, a prescindere dal valore di FEV1, presentano una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea,

entro 12 mesi dalla pubblicazione della nota AIFA è opportuno inviare il paziente dallo specialista per eseguire indagini di 2° livello (spirometria globale).

Di conseguenza, nel caso di FEV1 <50%, a seguito di visita per l'esecuzione di indagini di 2° livello, la prescrizione dello specialista dovrà avvenire compilando la "Scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la BPCO" di cui all'Allegato 1 della suddetta Determina AIFA.

La Nota 99 include tutti i farmaci per uso inalatorio che presentano una indicazione nella terapia di mantenimento della BPCO, i cui regimi di fornitura sono stati modificati come segue:

FARMACO	Classe	Regime di fornitura	Nota AIFA 99	Piano Terapeutico -PT-
beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)	A	RR	si	no
anticolinergici a lunga durata	A	RR	si	no

Area Sanità e Sociale

Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia Tel. 041.2793412-3415-3406-1453 – Fax n. 041.2793468

PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it



d'azione (LAMA)				
combinazioni precostituite di LABA + ICS (steroidi inalatorio)	A	RR	si	no
combinazioni precostituite di LABA + LAMA (unico erogatore)	A	RR	si	no
combinazioni precostituite di LAMA + LABA + ICS	A	RRL	si	si

Si rimanda all'allegato elenco per individuare la classificazione delle confezioni coinvolte, scaricabile anche al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/nota-99>

Pertanto:

- per le combinazioni precostituite di LABA + LAMA (unico erogatore) è stato **eliminato il PT**. Ne consegue che: a) tali farmaci possono essere prescritti dal Medico di Medicina Generale; b) il PT regionale approvato con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n.118 del 3.11.2016 non è più applicabile; c) decadono le limitazioni alla prescrizione ai soli centri autorizzati alla prescrizione, individuati con DGR n. 1451/2018;
- per le combinazioni precostituite di LABA + LABA + ICS è **stato introdotto un nuovo PT** (Allegato 1 alla Determina AIFA), da intendersi sostitutivo dei precedenti PT, della durata massima di 12 mesi. La compilazione è a carico dello pneumologo o medico internista del SSN, operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria. In occasione della visita, lo specialista, deve compilare la "Scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la BPCO" -Allegato 1 alla Determina.
Con riferimento alle triplici associazioni, la Regione del Veneto aveva individuato i centri autorizzati con i Decreti del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n.6 del 9.1.2019, n.45 del 19.4.2019 e n.118 del 19.10.2020. Nelle more di una rivalutazione da parte della Commissione Tecnica Regionale Farmaci-ex DGR n.36 del 21.1.2019, si confermano gli stessi centri autorizzati alla compilazione del nuovo PT.
Per i pazienti con BPCO attualmente già in trattamento con le combinazioni precostituite di LABA + LABA + ICS ricomprese in nota, il PT rimane valido fino alla scadenza naturale dello stesso. Al termine della validità del PT, lo specialista autorizzato è tenuto a compilare la scheda di cui all'Allegato 1 della suddetta Determina AIFA n.DG 965/2021.

In tutti i casi, a partire dalla validità della suddetta determina, tutte le ricette contenenti i farmaci per la BPCO in nota, devono riportare nell'apposito campo la nuova nota AIFA 99.

La Determina contiene, in Allegato:

- il testo della Nota 99, comprensivo della Tabella 1 dove vengono sintetizzate le modalità di prescrizione, i tempi di esecuzione della spirometria e del ricorso allo specialista;

Area Sanità e Sociale

Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia Tel. 041.2793412-3415-3406-1453 – Fax n. 041.2793468

PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it



- la “Scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la BPCO” che si compone delle -Sezione 1: valutazione clinica e proposta di strategia terapeutica e -Sezione 2: Piano Terapeutico AIFA (unico per le triplici associazioni fisse).

Si rimanda a un’attenta lettura dei documenti allegati.

Distinti saluti

Il Direttore
Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici
Dott.ssa Giovanna Scroccaro

Referenti:

Olivia Basadonna –tel. 041 2791408

Paola Deambrosis - tel. 041 2791380

copia cartacea composta di 4 pagine, di documento amministrativo informatico firmato digitalmente da SCROCCARO GIOVANNA, il cui originale viene conservato nel sistema di gestione informatica dei documenti della Regione del Veneto - art.22.23.23 ter D.Lgs 7/3/2005 n. 82

Area Sanità e Sociale

Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia Tel. 041.2793412-3415-3406-1453 – Fax n. 041.2793468

PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

Elenco confezioni dei medicinali per uso inalatorio che contengono uno dei principi attivi inclusi nella nota 99 e loro regime di fornitura

AIC	Medicinale	Principio attivo	Classe	Regime di fornitura prima della vigenza della Nota	Regime di fornitura dalla data di vigenza della Nota	BPCO - RIMBORSO SSN	Altre Indicazioni terapeutiche rimborsate SSN, non soggette a Nota 99	Annotazioni
027890110	SEREVENT*sosp inal 120 erog 25 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
027890146	SEREVENT DISKUS*60 dosi 50 mcg polv inal	SALMETEROLO XINAFOATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
027892126	SALMETEDUR DISKUS*60 dosi 50 mcg polv inal	SALMETEROLO XINAFOATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
027892138	SALMETEDUR*sosp inal 120 erog 25 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
027660051	FORADIL*30 cps polv inal 12 mcg	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
027660075	FORADIL*60 cps polv inal 12 mcg	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
035791019	ATIMOS*60 dosi polv inal 12 mcg	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
035791058	ATIMOS*100 dosi soluz inal 12 mcg	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
035793013	LIFEROL*60 dosi polv inal 12 mcg	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
035793052	LIFEROL*100 dosi soluz inal 12 mcg	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036210019	LEVOVENT*60 cps polv inal 12 mcg + erogatore	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036210021	LEVOVENT*100 cps polv inal 12 mcg + erogatore	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036213015	FORTASINT*60 cps 12 mcg polv inal + erogatore	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036213027	FORTASINT*100 cps 12 mcg polv inal + erogatore	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036215010	FORMOTEROLO (EG)*60 cps 12 mcg polv inal + erogatore	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036215022	FORMOTEROLO (EG)*100 cps 12 mcg polv inal + erog	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036218016	FOROTAN*60 cps 12 mcg polv inal + erogatore	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036218028	FOROTAN*100 cps 12 mcg polv inal + erogatore	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
037316066	FORMOTEROLO VIATRIS NOVOLIZER*60 dosi 12 mcg polv inal 1 inalatore + 1 cartuccia	FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
033312012	OXIS TURBOHALER 4,5*60 dosi polv inal 4,5 mcg/dose	FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
033312024	OXIS TURBOHALER*60 dosi polv inal 9 mcg/dose	FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99

036939066	KUROVENT*60 cps 12 mcg polv inal + inalatore	FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
036939078	KUROVENT*100 cps 12 mcg polv inal + inal	FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
039664026	ONBREZ BREEZHALER*polv inal 30 cps 150 mcg	INDACATEROLO MALEATO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
039664077	ONBREZ BREEZHALER*polv inal 30 cps 300 mcg	INDACATEROLO MALEATO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
039699020	HIROBRIZ BREEZHALER*polv inal 30 cps 150 mcg	INDACATEROLO MALEATO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
039699071	HIROBRIZ BREEZHALER*polv inal 30 cps 300 mcg	INDACATEROLO MALEATO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
042432017	STRIVERDI RESPIMAT*soluz inal 30 dosi 2,5 mcg	OLODATEROLO CLORIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
042432056	STRIVERDI RESPIMAT*soluz inal 60 erog (30 dosi) 2,5 mcg + 1 cartuccia	OLODATEROLO CLORIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035668019	SPIRIVA*30 cps 18 mcg	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035668058	SPIRIVA*30 cps 18 mcg handihaler	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
038880011	SPIRIVA RESPIMAT*soluz inal 60 erogazioni 2,5 mcg	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
038880050	SPIRIVA RESPIMAT*soluz inal 60 erogazioni 2,5 mcg + 1 cartuccia	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
038880062	SPIRIVA RESPIMAT*soluz inal 180 erogazioni 2,5 mcg + 3 cartucce	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
038880074	SPIRIVA RESPIMAT*soluz inal 60 erogazioni 2,5 mcg	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
038880086	SPIRIVA RESPIMAT*soluz inal 60 erogazioni 2,5 mcg 3 cartucce	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043460056	SRIVASSO*30 cps polv inal 18 mcg handihaler	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043756028	TIOTROPIO (TEVA)*15 cps rigide polv inal 10 mcg	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043854025	TIOTROPIO (TEVA ITALIA)*30 cps rigide polv inal 10 mcg flacone	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
045959018	SIRKAVA*30 cps polv inal 18 mcg neumohaler	TIOTROPIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
042470029	BRETARIS GENUAIR*1 flacone 60 dosi polv inal 322 mcg	ACLIDINIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
042471021	EKLIRA GENUAIR*1 inalatore 60 dosi polv inal 322 mcg	ACLIDINIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
042304030	ENUREV BREEZHALER*polv inal 30 cps 44 mcg	GLICOPIRRONIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
042306035	SEEBRI BREEZHALER*30 cps 44 mcg polv inal	GLICOPIRRONIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
042313039	TOVANOR BREEZHALER*polv inal 30 cps 44 mcg	GLICOPIRRONIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99

043374026	INCRUSE ELLIPTA*30 dosi polv inalaz 55 mcg	UMECLIDINIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
045321027	ROLUFTA ELLIPTA*1 inal 30 dosi 55 mcg	UMECLIDINIO BROMURO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
034371043	SERETIDE*DISKUS polv inal 60 dosi 50 + 100 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
034371056	SERETIDE*DISKUS polv inal 60 dosi 50 + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
034371068	SERETIDE*DISKUS polv inal 60 dosi 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
034371106	SERETIDE*sosp inal 120 erog 25 + 50 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
034371118	SERETIDE*sosp inal 120 erog 25 + 125 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
034371120	SERETIDE*sosp inal 120 erog 25 + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
034463048	ALIFLUS*DISKUS polv inal 60 dosi 50 mcg + 100 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
034463051	ALIFLUS*DISKUS polv inal 60 dosi 50 mcg + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
034463063	ALIFLUS*DISKUS polv inal 60 dosi 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
034463101	ALIFLUS*sosp inal 120 erog 25 + 50 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
034463113	ALIFLUS*sosp inal 120 erog 25 + 125 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
034463125	ALIFLUS*sosp inal 120 erog 25 + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
041500012	ROLENIUM*polv inal 60 dosi 50 mcg + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
041500024	ROLENIUM*polv inal 60 dosi 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99

041893013	FLUSALIO*polv inal 60 dosi 50 mcg + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
041893025	FLUSALIO*polv inal 60 dosi 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043019013	SALMETEROLO E FLUTICASONE (DOC)*sosp pressurizzata inal 120 dosi 25 mcg + 125 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
043019025	SALMETEROLO E FLUTICASONE (DOC)*sosp inal 120 erog 25 + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
043262029	AIRFLUSAL FORSPIRO*polv inal 60 dosi 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
044250013	AIRSUS*sosp inal 120 erog 25 + 50 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
044250025	AIRSUS*sosp inal 120 erog 25 + 125 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
044250037	AIRSUS*sosp inal 120 erog 25 + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
045124017	SALMETEROLO E FLUTICASONE (MYLAN)*sosp pressurizzata inal 120 dosi 25 mcg + 125 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
045124029	SALMETEROLO E FLUTICASONE (MYLAN)*sosp pressurizzata inal 120 dosi 25 mcg + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
045152016	AIRFLUSAL*SPRAYHALER sosp pressurizzata inal 120 dosi 25 mcg + 125 mcg 1 flacone	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
045152081	AIRFLUSAL*SPRAYHALER sosp pressurizzata inal 120 dosi 25 mcg + 250 mcg 1 flacone	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
045960010	SAFUMIX*polv inal 60 dosi 50 mcg + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
045960073	SAFUMIX*polv inal 60 dosi 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
045961012	SAFUBREF*polv inal 60 dosi 50 mcg + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
045961048	SAFUBREF*polv inal 60 dosi 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99

046084012	SALMETEROLO E FLUTICASONE (SF)*sosp pressurizzata inal 120 dosi 25 mcg + 50 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
046084024	SALMETEROLO E FLUTICASONE (SF)*sosp pressurizzata inal 120 dosi 25 mcg + 125 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
046084036	SALMETEROLO E FLUTICASONE (SF)*sosp pressurizzata inal 120 dosi 25 mcg + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
047074012	SALMETEROLO E FLUTICASONE (DOC GENERICI)*1 inalatore 60 dosi polv inal 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
049256011	BISKUS*polv inal 1 inal 60 dosi 50 mcg + 100 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
049256050	BISKUS*polv inal 1 inal 60 dosi 50 mcg + 250 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
049256098	BISKUS*polv inal 2 inal 60 dosi 50 mcg + 500 mcg	SALMETEROLO XINAFOATO/FLUTICASONE PROPIONATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035194063	SYMBICORT*TURBOHALER polv inal 120 dosi 160 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035194214	SYMBICORT*TURBOHALER polv inal 60 dosi 320 mcg + 9 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035194265	SYMBICORT*sosp press inal 120 dosi 160 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035260064	SINESTIC*TURBOHALER polv inal 120 dosi 160 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035260215	SINESTIC*TURBOHALER polv inal 60 dosi 320 mcg + 9 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035362060	ASSIEME*polv inal 120 dosi 160 mcg + 4,5 mcg turbohaler	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035362110	ASSIEME*polv inal 60 dosi 320/9 mcg turbohaler	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
035363062	ASSIEME MITE*polv inal 120 dosi 80 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
035603063	SYMBICORT MITE*polv inal 120 dosi 80 mcg + 4,5 mcg turbohaler	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
043365016	BIRESP SPIROMAX*1 inal 120 dosi 160 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043365042	BIRESP SPIROMAX*1 inal 60 dosi 320 mcg + 9 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043366018	DUORESP SPIROMAX*polv inal 120 dosi 160 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043366044	DUORESP SPIROMAX*polv inal 60 dosi 320 mcg + 9 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99

043369040	FOBULER*EASYHALER polv inal 120 dosi 160 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043369077	FOBULER*EASYHALER polv inal 60 dosi 320 mcg + 9 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043369127	FOBULER*EASYHALER polv inal 120 dosi 80 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
043403056	PULMELIA*2x1 inalatore 60 dosi 200 mcg + 6 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043403070	PULMELIA*1 inalatore 60 dosi 400 mcg + 12 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043507045	GIBITER*120 dosi 160 + 4,5 mcg polv inal easyhaler	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043507072	GIBITER*60 dosi 320 + 9 mcg polv inal easyhaler	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043507134	GIBITER*120 dosi 80 + 4,5 mcg polv inal easyhaler	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
045958016	AIRBUFO FORSPIRO*1 inalatore da 60 dosi 160 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
045958028	AIRBUFO FORSPIRO*2 inalatori da 60 dosi 160 mcg + 4,5 mcg	BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
037776010	ALABASTER*soluz inal 120 erog 100 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
037776034	ALABASTER*polv inal 120 dosi 100 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
037776073	ALABASTER*soluz inal 120 erog 200 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
037776109	ALABASTER*polv inal 120 erog 200 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
037778014	FORMODUAL*soluz inal 120 erog 100 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
037778038	FORMODUAL*polv inal 120 dosi 100 mcg + 6 mcg nexthaler	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
037778077	FORMODUAL*soluz inal 120 erog 200 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
037778103	FORMODUAL*polv inal 120 dosi 200 mcg + 6 mcg nexthaler	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
037789017	FOSTER*soluz inal 120 erog 100 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99

037789031	FOSTER*polv inal 120 dosi 100 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
037789070	FOSTER*soluz inal 120 erog 200 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
037789106	FOSTER*polv inal 120 dosi 200 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
037798016	INUVER*soluz inal 120 erog 100 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
037798030	INUVER*polv inal 120 dosi 100 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
037798079	INUVER*soluz inal 120 dosi 200 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
037798105	INUVER*polv inal 120 dosi 200 mcg + 6 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
043154020	RELVAR ELLIPTA*polv inal 92 mcg + 22 mcg 30 dosi	FLUTICASONE FUROATO/VILANTEROLO TRIFENATATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043154057	RELVAR ELLIPTA*polv inal 184 mcg + 22 mcg 30 dosi	FLUTICASONE FUROATO/VILANTEROLO TRIFENATATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
043446020	REVINTY ELLIPTA*polv inal 92 mcg + 22 mcg 30 dosi	FLUTICASONE FUROATO/VILANTEROLO TRIFENATATO	A	RR	RR	A-Nota 99	X	Modifica regime fornitura: da A RR a A RR + Nota 99
043446057	REVINTY ELLIPTA*polv inal 184 mcg + 22 mcg 30 dosi	FLUTICASONE FUROATO/VILANTEROLO TRIFENATATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
043438023	ANORO ELLIPTA*30 dosi polv inal 55 mcg + 22 mcg	UMECLIDINIO BROMURO/VILANTEROLO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT
043444025	LAVENTAIR ELLIPTA*30 dosi polv inal 55 mcg + 22 mcg	UMECLIDINIO BROMURO/VILANTEROLO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT
043031032	ULTIBRO BREEZHALER*polv inal 30x1 cps 85 mcg + 43 mcg	INDACATEROLO MALEATO/GLICOPIRRONIO BROMURO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT
043033036	XOTERNA BREEZHALER*polv inal 30x1 cps 85 mcg + 43 mcg	INDACATEROLO MALEATO/GLICOPIRRONIO BROMURO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT
043773011	BRIMICA GENUAIR*1 inalatore 60 dosi polv inal 340 mcg + 12 mcg	ACLIDINIO BROMURO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT

043777010	DUAKLIR GENUAIR*1 inalatore 60 dosi polv inal 340 mcg + 12 mcg	ACLIDINIO BROMURO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT
043660051	YANIMO RESPIMAT*soluz inal 1 inalatore 2,5 mcg + 2,5 mcg + 1 cartuccia	TIOTROPIO BROMURO/OLODATEROLO CLORIDRATO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT
043661014	SPIOLTO RESPIMAT*soluz inal 1 inalatore 2,5 mcg + 2,5 mcg da 60 erogazioni	TIOTROPIO BROMURO/OLODATEROLO CLORIDRATO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT
043661053	SPIOLTO RESPIMAT*soluz inal 1 inalatore 2,5 mcg + 2,5 mcg da 60 erogazioni + 1 cartuccia	TIOTROPIO BROMURO/OLODATEROLO CLORIDRATO	A	RRL + PT	RR	A-Nota 99		Modifica regime fornitura: da RRL a RR, perde PT
045789029	ELEBRATO ELLIPTA*30 dosi polv inal 92 mcg + 55 mcg + 22 mcg	VILANTEROLO TRIFENATATO/UMECLIDINIO BROMURO/FLUTICASONE FUROATO	A	RRL + PT	RRL+PT	A-PT-Nota 99		Modifica regime di fornitura: da A RRL+PT a A RRL+PT+Nota 99
045790021	TRELEGY ELLIPTA*30 dosi polv inal 92 mcg + 55 mcg + 22 mcg	VILANTEROLO TRIFENATATO/UMECLIDINIO BROMURO/FLUTICASONE FUROATO	A	RRL + PT	RRL+PT	A-PT-Nota 99		Modifica regime di fornitura: da A RRL+PT a A RRL+PT+Nota 99
045489022	TRIMBOW*soluz inal 120 erog 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg	BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO/GLICOPIRRONIO BROMURO	A	RRL + PT	RRL+PT	A-PT-Nota 99	X	Modifica regime di fornitura: da A RRL+PT a A RRL+PT+Nota 99
042292019	ABRIFF*120 dosi sosp inal 50 mcg + 5 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
042292021	ABRIFF*120 dosi sosp inal 125 mcg + 5 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
042292033	ABRIFF*120 dosi sosp inal 250 mcg + 10 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
042293011	AFFERA*120 dosi sosp inal 50 mcg + 5 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
042293023	AFFERA*120 dosi sosp inal 125 mcg + 5 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
042293035	AFFERA*120 dosi sosp inal 250 mcg + 5 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
042293050	AFFERA*K-haler 120 dosi sosp inal 125 mcg + 5 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
042294013	FLUTIFORMO*120 dosi sosp inal 50 mcg + 5 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica

042294025	FLUTIFORMO*120 dosi sosp inal 125 mcg + 5 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica
042294037	FLUTIFORMO*120 dosi sosp inal 250 mcg + 10 mcg	FLUTICASONE PROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO DIIDRATO	A	RR	RR	NO	X	Nessuna modifica

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 dicembre 2019, n. 178, recante «Regolamento di riorganizzazione del Ministero dello sviluppo economico, ai sensi dell'art. 2, comma 16, del decreto-legge 21 settembre 2019, n. 104, convertito, con modificazioni, dalla legge 18 novembre 2019, n. 132»;

Visto il decreto ministeriale del 30 gennaio 2020, n. 39/2020, con il quale la società cooperativa «La certezza - società cooperativa edilizia a responsabilità limitata in liquidazione», con sede in Roma (codice fiscale 06149500586), è stata posta in liquidazione coatta amministrativa e l'avv. Jacopo Marzetti ne è stato nominato commissario liquidatore;

Vista la nota pervenuta in data 21 maggio 2021, con la quale il citato commissario liquidatore ha comunicato di dimettersi dall'incarico conferitogli;

Ritenuto necessario provvedere alla sostituzione dell'avv. Jacopo Marzetti dall'incarico di commissario liquidatore della società cooperativa sopra indicata;

Considerato che in data 22 luglio 2021, presso l'Ufficio di Gabinetto, è stata effettuata l'estrazione a sorte del professionista cui affidare l'incarico di commissario liquidatore nell'ambito della terna segnalata, ai sensi dell'art. 9 della legge 17 luglio 1975, n. 400, dalla Associazione nazionale di rappresentanza assistenza, tutela e revisione del movimento cooperativo alla quale il sodalizio risulta aderente;

Visto il relativo verbale delle operazioni di estrazione a sorte in data 22 luglio 2021, dal quale risulta l'individuazione del nominativo dell'avv. Nicola Scuro;

Decreta:

Art. 1.

Considerati gli specifici requisiti professionali, come risultanti dal *curriculum vitae*, è nominato commissario liquidatore l'avv. Nicola Scuro, nato a Roma (RM) il 4 giugno 1977 (codice fiscale SCRNCL77H04H501R), ivi domiciliato in via Monte Zebio n. 37, in sostituzione dell'avv. Jacopo Marzetti, dimissionario.

Art. 2.

Al predetto commissario liquidatore spetta il trattamento economico previsto dal decreto del Ministro dello sviluppo economico di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze del 3 novembre 2016, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 5 dicembre 2016.

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Tale provvedimento potrà essere impugnato dinanzi al competente Tribunale amministrativo regionale, ovvero in via straordinaria dinanzi al Presidente della Repubblica qualora sussistano i presupposti di legge.

Roma, 27 luglio 2021

Il Ministro: GIORGETTI

21A05158

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 12 agosto 2021.

Istituzione della Nota AIFA 99 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. (Determina n. DG/965/2021).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

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;

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, avente ad oggetto «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», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto



20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - del 17 giugno 2016, n. 140;

Visti 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 ed il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la comunicazione del 9 agosto 2021, con cui il direttore generale ha delegato il dott. Giuseppe Traversa a firmare, in suo nome e conto, gli atti relativi a tutti i provvedimenti in corso ai sensi dell'art. 10, comma 4, del decreto ministeriale 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 il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, di attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che 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 legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica» e successive modificazioni e integrazioni;

Visto l'art. 15-*decies* del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

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 del 4 novembre 2004, n. 259 e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA 27 ottobre 2005: «Modifiche alla determina 29 ottobre 2004, recante "Note AIFA 2004" (Revisione delle Note CUF)», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 2 novembre 2005, n. 255;

Vista la determina AIFA 14 novembre 2005: «Annullamento e sostituzione della determina 27 ottobre 2005, recante modifiche alla determina 29 ottobre 2004 Note

AIFA 2004 revisione delle Note CUF», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 18 novembre 2005, n. 269;

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;

Visti i pareri espressi dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle sedute del 5-7 giugno 2019, del 1 ottobre 2019 e del 14-16 ottobre 2019;

Vista la deliberazione n. 29 del 28 maggio 2021 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione delle specialità medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Viste le precisazioni rese dalla predetta Commissione nella seduta straordinaria del 26 luglio 2021;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere all'istituzione della Nota AIFA 99, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritta nell'Allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante del provvedimento;

Determina:

Art. 1.

Istituzione Nota AIFA 99

È istituita la Nota 99, in conformità alle modalità dell'Allegato alla presente determina, di cui costituisce parte integrante e sostanziale. Tale Allegato si compone del testo della Nota AIFA e di un Allegato 1, articolato in due Sezioni.

Art. 2.

Disposizioni finali

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

Roma, 12 agosto 2021

Il delegato del direttore generale: TRAVERSA



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 - 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

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 trifenateato

FEV₁= 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:

FEV₁/FVC (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 (pneumologo o specialista in medicina interna operanti presso strutture identificate dalle Regioni) su base clinica o secondo quanto previsto dai PDTA locali (vedi Tab. 1).

▪ se FEV₁ <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 pneumologo o dallo specialista in medicina interna 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*[^]), capacità di svolgere esercizio fisico (valutata attraverso il *questionario CAT*^{^^})], comorbidità e diverso profilo di eventi avversi.

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

° considerare se CAT >20 °° considerare se peggiora asma e/o conta eosinofili >300 cell/μL

*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.

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 LABA o LAMA passare a LABA+LAMA o LABA+ICS (da preferire in peggiora 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	
PUNTEGGIO TOTALE			



Diagnosi

Le principali linee guida internazionali e nazionali (GOLD update 2020¹, NICE update 2020², la gestione clinica integrata della BPCO 2014³) 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 diagnostici¹. Un'altra criticità è rappresentata dalla sottostima della capacità vitale misurata con curva forzata (FVC) rispetto alla misura con curva lenta (VC)^{1,3,4}.

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 parametro⁵. 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, BMI¹⁻⁶.

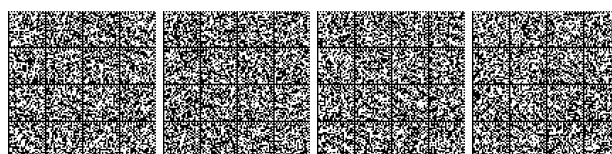
È, infine, necessario sottolineare che, al di là della spirometria semplice, esistono indagini fisiopatologiche di secondo livello che definiscono ulteriormente il danno funzionale della BPCO. In particolare, la misura di tutti i volumi polmonari (spirometria globale) è utile per valutare il grado di iperinsufflazione 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 pneumologo o dallo specialista in medicina interna 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[†], 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^{3,4}.

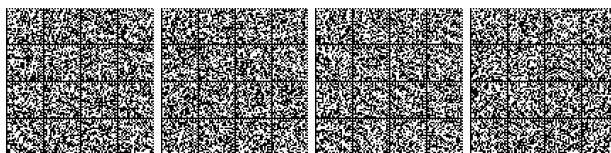
Tutte le raccomandazioni delle linee guida concordano nel definire la terapia inalatoria con broncodilatatori come cardine del trattamento farmacologico della BPCO stabile.

* 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.⁴



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^{7,8}.

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 GOLD¹ 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: ≥ 2 oppure CAT: ≥ 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: ≥ 2 oppure CAT: ≥ 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/ μ L, sembrano avere una miglior risposta ai LABA+ICS.

Nei pazienti con eosinofili >100 cell/ μ 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/ μ 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)*⁹ 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 trattamento¹⁰.

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^{1,5}.

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 FEV₁ 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 clinica¹¹. 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 FEV₁ che di tasso di riacutizzazioni¹²⁻¹⁵.

Va peraltro sottolineato che, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, derivanti dai risultati delle numerose revisioni sistematiche pubblicate¹⁶⁻²⁰, 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.⁵



Tab.1 Sintesi delle modalità di prescrizione e dei tempi di esecuzione della spirometria e ricorso allo specialista.

Cosa fare	A chi farlo	In quali tempi	Note sulla terapia in corso
Indagine di 1° livello (spirometria semplice) * per specialista si intende: specialista pneumologo o specialista in medicina interna operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria.	Tutti i pazienti in trattamento con una terapia inalatoria o che stanno per iniziarla debbono eseguire o aver eseguito una spirometria semplice. Il MMG, dopo adeguata formazione, può eseguire ed interpretare una spirometria semplice allo scopo di confermare il sospetto diagnostico e valutare la gravità della patologia. In alternativa si dovrà ricorrere ad una struttura specialistica. Una spirometria eseguita nell'ultimo anno è da ritenere valida. In caso di episodi acuti (riacutizzazioni) il dato spirometrico dovrà essere rilevato dopo la fase acuta una volta raggiunta la stabilità clinica.	Pazienti già in trattamento: ▪ entro 1 anno dalla pubblicazione della nota AIFA 99. Nuovi trattamenti: ▪ l'esecuzione di una spirometria semplice dovrà avvenire in tempi brevi (massimo 6 mesi), valutando la gravità clinica e nel rispetto dei tempi e dei modi previsti dai PDTA locali.	La Nota AIFA 99 riguarda la prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento nei pazienti con BPCO. Una volta che il paziente sia stabilizzato il medico potrà considerare una terapia di mantenimento con i farmaci inclusi nella Nota, in base ai sintomi, ai fattori di rischio e al valore del dato spirometrico. Resta inteso che le triplici terapie (unico inalatore) rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.
In base al FEV ₁ rilevato nella spirometria semplice e alla risposta clinica il MMG dovrà decidere se ricorrere ad una valutazione specialistica			
Cosa fare	A chi farlo	In quali tempi	Note sulla terapia in corso
Invio allo specialista* per eseguire Indagini di 2° livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.) * per specialista si intende: specialista pneumologo o specialista in medicina interna operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria.	▪ Pazienti di nuova diagnosi in cui viene riscontrato un FEV₁ < 50% (misurato al di fuori della fase acuta). ▪ Pazienti di nuova diagnosi nei quali il medico, per la presenza di importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni, consideri il quadro clinico grave o molto grave.	Entro 6 mesi dall'inizio della terapia.	Durante i 6 mesi che seguono la fase acuta e in attesa della valutazione specialistica sarà comunque possibile prescrivere tutti i farmaci inclusi nella nota con l'eccezione delle triplici terapie (unico inalatore) che rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.
	▪ Pazienti già in trattamento in cui viene riscontrato un FEV₁ < 50%; ▪ Pazienti già in trattamento con una triplice terapia (inalatori separati); ▪ Pazienti in trattamento con una associazione LABA/LAMA o LABA/ICS e che, a prescindere dal valore di FEV₁, presentano una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea.	Entro 1 anno dalla pubblicazione della Nota AIFA 99.	È possibile mantenere il trattamento in corso o modificarlo utilizzando i farmaci della Nota AIFA 99 nelle more dell'esecuzione della visita specialistica. Resta inteso che le triplici terapie (unico inalatore) rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.
	▪ Pazienti che hanno già eseguito una spirometria e sono in trattamento con una triplice terapia (unico inalatore) prescritta dallo specialista.	Fino alla scadenza del PT in corso.	Si potrà continuare la triplice terapia in corso fino al controllo specialistico già programmato.



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; www.aiponet.it; www.simernet.it; 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 dello pneumologo o medico internista del SSN operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria.

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)

FEV₁ / FVC (da esame spirometrico) **< 0,70 (70%)**

Indicare il valore misurato con lo spirometro dopo broncodilatazione

☐ FEV₁ ≥ 50% oppure ☐ FEV₁ < 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

☐ 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)

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 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, laddove siano 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

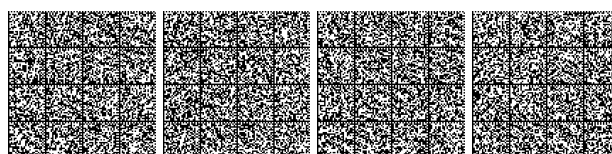
Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare).
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
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	
PUNTEGGIO TOTALE			



☐ PRIMA PRESCRIZIONE	☐ PROSECUZIONE TERAPIA
	Posologia
☐ Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro. _____	2 erogazioni (ciascuna da 87 mcg/5 mcg /9 mcg) due volte al giorno.
☐ Fluticasone furoato/umeclidinio bromuro/vilanterolo trifrenatato. _____	1 inalazione (da 92 mcg/55 mcg/22 mcg) ogni giorno alla stessa ora.

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

21A05094

