

Istituzionalizzazione e Lettura commentata della Nota 99 – relativa alla prescrizione, della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite

A cura di: A. Brega, K. Bertolotto, S. Bianchi, Simona Borgna, R. Canevari, G. Epifania e E. Livoti.

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). (21A05094). Fonte: GU Serie Generale n.207 del 30-08-2021 e successivi aggiornamenti

La Nota AIFA 99, consultabile al link <https://www.aifa.gov.it/nota-99>, è stata istituita con G.U. n. 207 del 30/08/2021 con ultimo aggiornamento pubblicato sulla G.U. n.47 del 25/02/2022.

La Nota si pronuncia relativamente alla prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA+ICS, LABA+LAMA, LABA+LAMA+ICS) nei pazienti con diagnosi certa di BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) (non riguarda pazienti asmatici). È stata introdotta da AIFA con lo scopo di migliorare l'appropriatezza diagnostica e terapeutica dei trattamenti utilizzati nella BPCO, una patologia cronica ad elevato impatto sociale, farmaco-economico e che presenta un elevato rischio per la salute in termini di disabilità fisica e mortalità. La sospetta diagnosi di BPCO in pazienti che presentano sintomi respiratori (es. dispnea, tosse cronica od espettorazione) ed una storia di esposizione a fattori di rischio (es. abitudine al fumo) deve essere confermata mediante spirometria che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente: FEV_1/FVC (dopo broncodilatazione) $<0,70$ (70%)

- se $FEV_1 \geq 50\%$ il MMG potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria seguendo le raccomandazioni delle linee guida GOLD o richiedere la consulenza specialistica*
- se $FEV_1 < 50\%$ 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 da parte dello specialista*. Questa tipologia di pazienti dovranno essere inviati allo specialista entro un massimo di 6 mesi dalla prescrizione iniziale.

*per specialista si intende: specialista operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotato della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.).

FEV: quantità di aria espirata nel primo secondo di espirazione forzata, in italiano VEMS
FVC: Forced Vital Capacity, in italiano CVF: capacità vitale forzata

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.

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

SINTESI DEI TEMPI DI ESECUZIONE DELLA SPIROMETRIA SEMPLICE (INDAGINE DI 1 LIVELLO)

Tipologia	Quando	Note sulla terapia
1. Per le nuove diagnosi	In tempi brevi al termine della fase acuta e prima di definire il trattamento farmacologico di mantenimento valutando la gravità clinica e nel rispetto dei tempi e dei modi previsti dai Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) locali N.B. In alcuni casi (ad es. deterioramento cognitivo o gravi disabilità) le condizioni del paziente potrebbero non consentire in modo permanente l'esecuzione dell'esame spirometrico; generalmente, tali condizioni rendono impossibile anche le manovre associate alla somministrazione per via inalatoria della terapia. <u>In tali circostanze, i pazienti potrebbero essere sottoposti ad una valutazione clinica e strumentale da parte di specialisti al fine di individuare una eventuale terapia alternativa.</u>	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. Le triplici terapie (unico inalatore) rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello Specialista
2. pazienti già in trattamento	Entro 1 anno dalla pubblicazione della nota AlFA 99, <u>se non già effettuata nei precedenti 12 mesi</u> Se la spirometria è già stata eseguita, il valore FEV ₁ è da considerarsi valido per gli eventuali utilizzi prescrittivi.	Le triplici terapie (unico inalatore) rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello Specialista

LA NOTA RACCOMANDA LA RIPETIZIONE DELLA SPIROMETRIA MEDIAMENTE OGNI 2 ANNI, SALVO ESIGENZE CLINICHE PARTICOLARI

In base alle indicazioni contenute nella Nota, che riassumono le raccomandazioni contenute nelle principali Linee Guida internazionali e nazionali, il MMG dovrà inviare allo specialista, per eseguire indagini di 2° livello (spirometria globale**, DLCO***, tecniche di imaging, etc.) le tipologie di pazienti riassunte nella tabella sottostante:

Tipologia	Quando	Note sulla terapia in corso
1. pazienti di nuova diagnosi con FEV ₁ <50% (misurato al di fuori della fase acuta)	<u>Entro 6 mesi</u> dall'inizio della terapia	<u>In attesa della valutazione specialistica sarà possibile prescrivere tutti i farmaci inclusi nella Nota 99</u> con l'eccezione delle triplici terapie (unico inalatore) che rimangono di esclusiva prescrizione da parte dello specialista mediante PT
2. pazienti di nuova diagnosi con importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni	per eseguire indagini di 2° livello	
3. pazienti già in trattamento con FEV ₁ <50%	<u>Entro 1 anno</u> dalla pubblicazione della Nota AlFA 99 per eseguire indagini di 2° livello	In attesa della visita specialistica è possibile mantenere o modificare il trattamento in corso utilizzando i farmaci della Nota 99 con l'eccezione delle triplici terapie (unico inalatore)
4. pazienti in trattamento con un'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.		
5. pazienti già in trattamento con triplice terapia (inalatori separati)		
6. 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	È possibile continuare la triplice terapia in corso fino al controllo specialistico già programmato

SPIROMETRIA GLOBALE**: Test che comprende la misurazione dei volumi polmonari assoluti, in particolare volume residuo e capacità funzionale residua. **DLCO (Diffusion Lung CO)*****: Diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio

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

Nella tabella sottostante sono riassunti gli scenari identificati dalle linee guida GOLD e le conseguenti proposte terapeutiche per la terapia iniziale di mantenimento.

> 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 paziente fortemente sintomatico CAT >20

^{°°} considerare se pregressa asma e/o conta eosinofili >300 cell/μL

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

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

Le evidenze disponibili suggeriscono di 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.

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.

Pertanto 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. Alla prima

prescrizione, il paziente dovrà essere istruito sulla modalità di somministrazione e, ad ogni visita di controllo e **durante la dispensazione del farmaco**, si dovrà **verificare che l'utilizzo sia corretto**. Un eventuale cambio di erogatore dovrà essere concordato con il paziente e accompagnato da un'adeguata formazione sulla corretta tecnica inalatoria.

La classificazione dei farmaci utilizzati nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO, in base ai rispettivi regimi di fornitura, subisce le seguenti modifiche:

- **LABA, LAMA e LABA+ICS (unico erogatore):** da classe A / Ricetta Ripetibile (RR) → classe A / RR + Nota 99;
- **LABA + LAMA (unico erogatore):** da A / RRL / PT → A / RR + Nota 99 (eliminazione del PT per le associazioni precostituite di LABA/LAMA che potranno essere prescritte dal MMG;
- **LABA+LAMA+ICS (unico erogatore)** rimane classificata in classe A / RRL / PT della durata massima di 12 mesi. La compilazione del PT è a carico di specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.). I MMG possono prescrivere questi farmaci a fronte della presenza del PT.

N.B. Si precisa che nelle prescrizioni di farmaci a carico SSN, il riferimento alla Nota 99 è richiesto solo per l'indicazione BPCO, mentre per le altre indicazioni (es. asma) i farmaci mantengono la classificazione ed il regime di fornitura originari.

Elenco dei principi attivi inclusi nella Nota AIFA 99 (alla data del 09.05.2022):

- **LABA (β -2 agonista a lunga durata di 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 (unico erogatore):** 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 trifenateato, Budesonide/glicopirronio bromuro/ formoterolo fumarato diidrato.

Sul sito dell'AIFA si trova l'elenco dei medicinali per uso inalatorio che contengono i principi attivi inclusi nella Nota 99 e il loro regime di fornitura: (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1557540/Medicinali_contenenti_principi_attivi_inclusi_nella_nota_99_aggiornato_17.01.2022.pdf) (ultimo accesso alla data del 09.05.2022)

A completamento della disamina si riporta l'allegato 1 della Nota 99: "*Scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la BPCO*" che deve essere compilato dallo Specialista e si compone di due sezioni:

- **SEZIONE 1 (opzionale):** include la valutazione clinica e la proposta di strategia terapeutica che lo specialista compila dopo aver visitato il paziente. (Figura 1)
- **SEZIONE 2:** è il Piano Terapeutico AIFA unico previsto per le triplici associazioni (LABA+LAMA+ICS) che ha una validità massima di 12 mesi. (Figura 2).

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE SPECIALISTICA PER LA BPCO

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

Medico prescrittore _____ 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 _____

Figura 1

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

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

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

Indicazione rimborsata SSN:

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

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

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

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

Questionario mMRC

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

oppure:

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

Questionario CAT (COPD Assessment Test - CATTM)

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

☐ PRIMA PRESCRIZIONE**☐ PROSECUZIONE TERAPIA**

	Posologia
☐ Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro.	Soluzione per inal.: 2 inalazioni (ciascuna da 87 mcg/5 mcg /9 mcg) due volte al giorno. Polvere per inal.: 2 inalazioni (ciascuna da 88 mcg/5 mcg /9 mcg) due volte al giorno.
☐ Fluticasone furoato/umeclidinio bromuro/vilanterolo trifenateato.	1 inalazione (da 92 mcg/55 mcg/22 mcg) ogni giorno alla stessa ora.
☐ Budesonide/glicopirronio bromuro/formoterolo fumarato diidrato.	2 inalazioni (ciascuna da 160 mcg/7,2 mcg/5 mcg) due volte al giorno.

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

Validità del Piano terapeutico: _____ mesi

La validità massima del Piano Terapeutico è di 12 mesi

Data valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

Figura 2

BIBLIOGRAFIA

- a. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1557540/Nota-99_aggiornata_08.04.2022.pdf (data ultima consultazione 09/05/2022);
- b. Banca Dati Farmaci dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/trova-farmaco>) (data ultima consultazione 25/04/2022);
- c. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1557540/FAQ_Nota_99_BPCO_17.01.2022.pdf (data ultima consultazione 09/05/2022);
- d. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1557540/Medicinali_contenenti_principi_attivi_inclusi_nella_nota_99_aggiornato_17.01.2022.pdf (data ultima consultazione 09/05/2022);