

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 39. (Determina n. 819/2026).

IL PRESIDENTE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana



del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tenuto conto che la Nota AIFA 39 disciplina la prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), confermando, contestualmente, il mandato all'Istituto superiore di sanità per l'attività di farmacovigilanza nazionale mediante RNA-OC al fine di stimare l'entità del ricorso alla terapia con



ormone della crescita nella popolazione italiana, in termini di incidenza e prevalenza, nonché di valutare l'appropriatezza prescrittiva;

Vista la determina AIFA n. 104/2023 del 21 marzo 2023, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 74 del 28 marzo 2023, recante «Aggiornamento della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 390/2021 del 6 aprile 2021»;

Preso atto della richiesta di revisione della Nota 39, inviata in data 3 aprile 2025 dall'Istituto superiore di sanità, per il tramite del responsabile del Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita (di seguito denominato RNAOC), avente ad oggetto «principalmente la revisione parziale e/o l'ampliamento di alcuni criteri diagnostici, nonché la riformulazione di specifici paragrafi al fine di migliorarne la chiarezza espositiva, (...) mantenendo invariati i contenuti sostanziali»;

Visti i pareri positivi sull'aggiornamento della Nota AIFA 39, resi dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco, in accordo con il Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT), nella seduta del 1°-5 dicembre 2025 e nella seduta del 9-13 febbraio 2026;

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

Vista la delibera n. 42 del 29 maggio 2026 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, concernente l'aggiornamento della Nota AIFA 39 finalizzato all'ampliamento e alla revisione di alcuni criteri diagnostici e prescrittivi anche mediante l'introduzione di ulteriori opzioni di testing diagnostico in linea con le più recenti evidenze scientifiche e linee guida internazionali, nonché alla riformulazione di specifici paragrafi al fine di migliorarne la chiarezza espositiva, mantenendo invariati i contenuti sostanziali e l'impianto regolatorio complessivo della Nota in esame;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 104/2023 del 21 marzo 2023, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 39;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota 39

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 39, annesso alla determina AIFA n. 104/2023 del 21 marzo 2023, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 74 del 28 marzo 2023.

Art. 2.

Disposizioni finali

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

Roma, 17 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ

ALLEGATO

NOTA AIFA 39

Ormone della crescita e analoghi (somatropina, somatrogon)

La prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende ospedaliere, Aziende sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle condizioni sotto indicate in base all'età del soggetto in trattamento.

Si sottolinea a tal proposito che la suddivisione in fasce d'età sotto riportata fa riferimento all'età del soggetto al momento della prescrizione e non al momento della prima diagnosi.

NB. Si richiama al rispetto di quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) delle diverse specialità medicinali, laddove questo preveda indicazioni e/o raccomandazioni più restrittive rispetto a quelle riportate nella presente Nota.

Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)

Se durante una crisi ipoglicemica l'ormone della crescita (GH) sierico <5 ng/mL e se è presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RM (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita

Se la RM ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 DS di lunghezza) valutato per almeno sei mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

Età evolutiva.

Nelle seguenti condizioni:

1) Bassa statura da deficit di GH (GHD), definita dai seguenti parametri:

I. Parametri clinico - auxologici:

a) statura ≤ -3 DS;

oppure

b) statura ≤ -2 DS e velocità di crescita/anno $\leq -1,0$ DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno per l'età nei bambini di età superiore a due anni;

oppure

c) statura $\leq -1,5$ DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi;

oppure

d) velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbide come causa del deficit di crescita;

oppure



e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

associati a:

II. Parametri di laboratorio:

Risposta di GH < 8 µg/L a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti.

Uno dei due test può essere GHRH+arginina, laddove disponibile, ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH <20 µg/L.

Nota: nei pazienti con diagnosi di GHD effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era GH <10 ng/mL) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.

2) Craniofaringioma e altri tumori ipotalamo-ipofisari con riduzione della statura di 0,5 DS/anno/annualizzato.

Nota: nei casi che presentano 2 o più difetti ipofisari non è necessario effettuare i test di stimolo.

3) Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;

4) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;

5) Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, dimostrata geneticamente, in assenza di sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno non trattata, tumore in fase attiva, psicosi attiva;

6) Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente;

7) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-*Small for Gestational Age*), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri:

a) Peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2 DS (< 3° centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino;

e/o

b) Lunghezza alla nascita ≤ -2 DS secondo le tavole di Bertino;

associate a:

età ≥ 4 anni, al momento della proposta di terapia con ormone della crescita e analoghi;

statura ≤ -2,5 DS e velocità di crescita < 50° centile;

8) Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura ≤ -2,0 DS.

Età di transizione.

Si definisce «età di transizione» quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Durante tale periodo la terapia con somatropina può proseguire:

a) senza rivalutazioni nei soggetti con:

1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;

2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente tre o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti, inclusi i soggetti che hanno anche diagnosi di Sindrome di Prader-Willi.

b) con rivalutazione (re-testing) in tutti gli altri soggetti con GHD e nei soggetti con diagnosi di Sindrome di Prader-Willi, dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH, se:

1) deficit di GH confermato con GH < 6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

2) deficit di GH confermato con GH < 6 µg/L dopo glucagone.

3) deficit di GH confermato con GH < 19 µg/L dopo GHRH+arginina, laddove disponibile.

Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con rGH nelle seguenti patologie:

Sindrome di Turner;

insufficienza renale cronica;

soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA);

soggetti con alterata funzione del gene SHOX;

soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente.

Età adulta.

La terapia con rGH in età adulta è indicata nei casi di GHD determinato da:

1) Ipopituitarismo da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari;

2) Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan;

3) Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata;

Test per la diagnosi di GHD nell'età adulta: il cut-off del GH per la diagnosi di GHD dipende dal test diagnostico utilizzato, dal BMI e dall'età.

I test diagnostici per GHD sono:

Test dell'ipoglicemia insulinica (ITT):

in pazienti normopeso o sovrappeso (BMI < 29,9 kg/m²) e con età > 25 anni: GHD se GH < 3 µg/L

Test al glucagone:

in pazienti normopeso o sovrappeso (BMI ≥ 25 e < 29,9 kg/m²) e alta probabilità pre-test di GHD: GH ≤ 3 µg/L;

in pazienti obesi (BMI > 30 kg/m²) o sovrappeso (BMI ≥ 25 e < 29,9 kg/m²) con bassa probabilità pre-test di GHD: GH ≤ 1 µg/L.

Test al GHRH+arginina (laddove disponibile):

in pazienti normopeso (BMI ≥ 18,5 - ≤ 24,9 kg/m²) o sovrappeso (BMI ≥ 25 e < 29,9 kg/m²) e con età > 25 anni: GHD se GH < 9 µg/L.

in pazienti obesi (BMI > 30 kg/m²): GHD se GH < 4 µg/L;

Test con Macimorelin (attualmente non rimborsato dal SSN):

il cut-off non è BMI dipendente: GHD se GH ≤ 2,8 µg/L

In pazienti con tre altri deficit ipofisari già accertati, il test di stimolo per la diagnosi di GHD non è necessario in quanto la presenza del deficit è altamente probabile (>95%) e dimostrata da valori di IGF-I valutati per cut-off di età- e sesso-dipendenti inferiori al valore normativo di riferimento. Pertanto, solo in questa tipologia di pazienti la prescrizione di GH può essere effettuata senza esecuzione del test di stimolo.

Descrizione completa della nota: razionale.

1. Età evolutiva.

Uno dei due test per la diagnosi di GHD può essere GHRH+arginina, laddove disponibile, e in tal caso per GHD si intende una risposta di GH < 20 µg/L.

La terapia con somatropina può essere rimborsata solo se autorizzata dalla Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita e analoghi in soggetti di età inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di età maggiore purché impuberi (G1, B1, PH1 di Tanner), con età ossea inferiore ai 10 anni nelle femmine e 11 anni nei maschi, con statura < -3 DS oppure statura < -2,5 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e che pur non presentando una chiara riduzione dei livelli di GH ricadono in una condizione clinicamente riconducibile al deficit di GH.

Nel craniofaringioma una riduzione significativa della velocità di crescita è considerata tale quando è una diminuzione di almeno 0,5 DS/anno (vedi I. Parametri clinico - auxologici dell'età evolutiva e bibliografia allegata alla nota). Pertanto, una velocità di crescita < -1 DS nell'ultimo anno o una diminuzione dell'altezza espressa in DS di oltre 0,5 DS nell'ultimo anno/annualizzato può essere considerata suggestiva di GHD in un soggetto con craniofaringioma. La velocità di crescita di 6 mesi annualizzata è sufficiente per considerare il trattamento con rGH senza ricorrere alla diagnosi biochimica mediante i test di stimolo.

Nella sindrome di Turner, nei pazienti con IRC, e nei bambini SGA, SHOXD e sindrome di Noonan, la terapia deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale.

Il dosaggio delle formulazioni a base di somatropina non dovrà superare 50 µg/kg/die (raccomandazione EMA).



Analoghi della somatotropina e terapia *Long-Acting*: gli analoghi long acting della somatotropina non sono indicati per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con scarso accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non abbiano ricevuto anche una diagnosi di GHD.

Valutazione del trattamento e interruzione.

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza della somatotropina long acting deve essere presa in considerazione a intervalli di circa 6-12 mesi e può essere valutata esaminando i parametri auxologici, la biochimica (IGF-1, ormoni, livelli di glucosio) e la fase puberale. Nel corso del trattamento, si raccomanda il monitoraggio di routine dei livelli sierici di DS dell'IGF-1. Durante la pubertà devono essere prese in considerazione valutazioni più frequenti.

Il trattamento deve essere interrotto quando vi è evidenza di saldatura delle epifisi. Il trattamento deve essere interrotto anche nei pazienti che hanno raggiunto l'altezza finale o che sono prossimi al suo raggiungimento, cioè caratterizzati da una velocità di crescita staturale < 2 cm/anno o da un'età ossea > 14 anni nelle ragazze o > 16 anni nei ragazzi.

2. Età di transizione.

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente almeno 3 deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) già accertati, la presenza del deficit di GH è fortemente probabile e pertanto i test di stimolo non sono necessari.

3. Età adulta.

Il rigoroso rispetto dei criteri clinici ed ormonali per la diagnosi di GHD esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo della somatotropina. I test disponibili per la diagnosi di GHD nell'adulto includono:

Test dell'ipoglicemia insulinica (ITT): il test ITT richiede stretta supervisione medica e infermieristica dedicata per tutta la durata del test per il timore di ipoglicemia (con necessità di esecuzione in regime di Day Hospital): è pericoloso in alcuni pazienti per i potenziali effetti collaterali legati alla neuroglicopenia (fino alla perdita di coscienza, con il rischio di crisi epilettiche) ed è del tutto controindicato nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardio-cerebrovascolare. Inoltre, i pazienti con insulino-resistenza possono non raggiungere l'ipoglicemia perché richiedono alte dosi di insulina, con l'aumento del rischio di ipoglicemia tardiva.

Test glucagone: il test al glucagone prevede la somministrazione di glucagone, 1 mg i.m. (1,5 mg nei soggetti con peso superiore ai 90 Kg) e, previa inserzione di ago-cannula e.v., raccolta di campioni ematici per la determinazione di GH (determinazioni di GH ai tempi: 0', +30', +60', +90', +120', +150', +180', +210', +240'). Il valore al picco del GH non sembra essere influenzato né dall'età del paziente, né dal genere. La durata del test può essere ridotta a 3 ore, riducendo il numero dei campioni prelevati, senza compromettere l'accuratezza diagnostica. Il test con Glucagone riconosce una ottima tollerabilità e rari effetti collaterali (talvolta riferita nausea e possibilità di lievi ipoglicemie tardive).

Test con Macimorelin (attualmente non rimborsato dal SSN): il test prevede la somministrazione orale del peptide GHRP (agonista del recettore della ghrelina sulle cellule somatotrope ipofisarie) alla dose di 0,5 mg per Kg di peso corporeo con determinazione dei valori di GH ai tempi +30', +45', +60' e +90'. Il test è solitamente ben tollerato e con scarsi effetti collaterali (talvolta lieve disgeusia). Tuttavia, in alcuni pazienti è stato segnalato un aumento del QT in conseguenza alla somministrazione di Macimorelin: ne viene pertanto consigliato un cauto utilizzo in pazienti con note condizioni pro-aritmiche o in quei pazienti che sono già in terapia con farmaci di per sé in grado di determinare un allungamento del QT.

Test GHRH + arginina.

Laddove disponibile, il test GHRH+ arginina è da considerarsi la scelta diagnostica migliore.

Il Test GHRH + arginina negli adulti:

in pazienti obesi (BMI >30 kg/m²): GHD se GH <4 µg/L;

in pazienti normopeso o sovrappeso (BMI <29,9 kg/m²) e con età >25 anni: GHD se GH <9 µg/L.

4. Attività sportiva.

Per chiunque pratici attività sportiva organizzata sotto l'egida della Federazione internazionale competente e/o del CONI e/o del Comitato italiano paralimpico (CIP), anche se il trattamento che effettua è contemplato dalla Nota 39, è comunque necessario ottenere l'esenzione ai fini terapeutici nel rispetto della normativa antidoping. In accordo con le linee guida della WADA (TUE Physician Guidelines GHD Version 2.1 and 2.2 July 2020. Growth hormone deficiency and other indications for growth hormone therapy. Adult-Child and adolescent), i cut-off per l'adulto sono <5 ng/ml per l'ITT, <2,7 ng/ml per il test al Macimorelin, <3 ng/ml per il test al Glucagone; mentre per il bambino e l'adolescente il cut-off è <7 ng/ml in 2 consecutivi test di stimolo come ITT, Arginina, Glucagone, Clonidina. mentre per il retesting dopo washout, i cut-off sono per l'ITT <5 ng/mL, per il Glucagone <5 ng/ml e per il Macimorelin <2,8 ng/ml.

5. Commissioni regionali.

In ogni regione sono costituite le Commissioni regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica relativa alla terapia con ormone della crescita e analoghi a livello regionale.

Le Commissioni svolgono attività valutativa, quale, ad esempio, individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione o monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento, e autorizzativa nei casi di richieste specifiche sottoposte dai centri clinici. Le Commissioni, previa valutazione di tutta la documentazione necessaria, possono autorizzare esclusivamente la rimborsabilità della terapia con ormone della crescita e analoghi nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota. Si ribadisce che l'uso di un farmaco a base di ormone della crescita e analoghi per una patologia non compresa nelle indicazioni autorizzate è da ritenersi off-label ed è, pertanto, soggetto alla normativa vigente.

A tal proposito, si consiglia di prendere visione dei documenti su tale tema elaborati congiuntamente dalle società scientifiche, dall'AIFA e dall'Istituto superiore di sanità.

6. Sorveglianza.

L'Istituto superiore di sanità (ISS) è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato dell'ormone della crescita (Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita-RNAOC), incluso nel decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017-allegato B (G.U. 12 maggio 2017). L'attività del registro nazionale si svolge in stretta collaborazione con le Commissioni regionali, nominate dalle singole regioni, che indicano i centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e analoghi e supervisionano l'attività dei centri stessi. La registrazione delle prescrizioni nel registro dell'ISS, o in registri regionali (compreso quello delle malattie rare), che devono comunque prevedere la raccolta delle informazioni richieste dalla Nota 39 e l'integrazione nel rapporto nazionale del RNAOC, è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto superiore di sanità provvederà a redigere un rapporto e a inviarlo all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e alla conferenza degli assessori alla sanità delle regioni e province autonome.

Bibliografia:

Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May; 83(5):1615-8.

Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15: 252-58.

Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared with Other European Studies *J. Pediatr Gastroenterol Nutrition.* 2010; 51: 353-61.

Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May; 87(5):2067-79.

Cappa M, d'Aniello F, Digilio MC, Gagliardi MG, Minotti C, Leoncini PP, Pietropoli A, Nicolucci A, Graziano G, Ubertini G. Nononan Syndrome Growth Charts and Genotypes: 15-Year Longitudinal Single-Centre Study. *Horm Res Paediatr.* 2024 Jul 22:1-13.



- Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26: 54-63.
- Caputo M, Pigni S, Mele C, Pitino R, Marzullo P, Prodam F, Aimaretti G. The history of an effective, specific and sensitive diagnostic test: the GHRH test in clinical practice. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Dec 17.
- Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. 2005 Feb; 152(2):165-70.
- Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, Lombardi G. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov;94(11):4414-22.
- Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Cheung PT, Choong CSY, Cohen LE, Cohen P, Dauber A, Deal CL, Gong C, Hasegawa Y, Hoffman AR, Hofman PL, Horikawa R, Jorge AAL, Juul A, Kamenický P, Khadilkar V, Kopchick JJ, Kriström B, Lopes MLA, Luo X, Miller BS, Misra M, Netchine I, Radovick S, Ranke MB, Rogol AD, Rosenfeld RG, Saenger P, Wit JM, Woelfle J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1):1-14. doi: 10.1159/000502231. Epub 2019 Sep 12.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3990-93.
- Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *End Pract* 2009; 15: 1.
- Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol*. 2005 Aug;153(2):257-64.
- Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol*. 2007.
- Cuboni D, Caputo M, Ghigo E, Aimaretti G, Gasco V. Once upon a time: the glucagon stimulation test in diagnosing adult GH deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2024 Jul;47(7):1621-1631.
- Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone. *Ped Res*. 2005;57: 216-22.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004;363:1977-87.
- Deal CL, Tony M, Hbybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87.
- Fava D, Guglielmi D, Pepino C, Angelelli A, Casalini E, Varotto C, Panciroli M, Tedesco C, Camia T, Naim A, Allegri AEM, Patti G, Napoli F, Gastaldi R, Parodi S, Salerno M, Maghnie M, Di Iorgi N. Accuracy of Glucagon Testing Across Transition in Young Adults With Childhood-Onset GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Dec 18;110(1):78-90.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):3888-392.
- Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Review. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2008 Feb;18(1):1-16.
- Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, and Murado MH on behalf of the Drug and Therapeutics and Ethics Committees of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and IGF-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary IGF-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:361-397.
- Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;30(6):785-794.
- Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: 41-47.
- Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 157: 695, 2007.
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015 Apr 14;112(8):1392-7.
- Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, Ibba A, Maghnie M. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocr Dev*. 2018; 33:46-56.
- Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology*, 2005; 152:589-96.
- Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamuspituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 496-509.
- Marzullo P, Marcassa C, Minocci A, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, Aimaretti G, Sartorio A, Scacchi M, Grugni G. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):2106-14.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1587-609.
- Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End*. 2005; 152:835-43.
- Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Growth Hormone Deficiency in Adults. Up to Date®, 2023.
- Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12: 323-41.
- Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zelle K, Kratz CP. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):e83-e90.
- Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 18:89-110, 2008.



Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019; 25:1191–232.

Yuen KCJ, Chong LE, Rhoads SA et al. Evaluation of adult growth hormone deficiency: current and future perspectives. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2013 Feb 28.

Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS et al. Diagnosis and testing for GH deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocrine Connections* 2023,12(7): e220504.

26A03201

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 74. (Determina n. 820/2026).

IL PRESIDENTE

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

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

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

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consi-

glio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Tenuto conto che la Nota AIFA n. 74 disciplina la prescrizione dei farmaci per l'infertilità femminile e maschile;

Vista la determina AIFA n. 1334/2018 del 10 agosto 2018, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 199 del 28 agosto 2018, recante «Aggiornamento della Nota 74 di cui alla determina 4 gennaio 2007: "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci"», che disciplina la prescrizione, a carico del Servizio sanitario nazionale, dei farmaci a base di Coriofollitropina alfa, Coriogonadotropina alfa, Follitropina alfa, Follitropina alfa/Lutropina alfa, Follitropina beta, Follitropina delta, Lutropina alfa, Menotropina e Urofollitropina per il trattamento dell'infertilità femminile e maschile;

Preso atto che il decreto del Ministro della salute del 25 novembre 2024, recante «Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale, n. 302 del 27 dicembre 2024, di aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza (LEA), dispone che le tecniche di procreazione medicalmente assistite (PMA), sia omologhe sia eterologhe, possano essere erogate fino al compimento del quarantaseiesimo anno di età della donna;

Vista l'istanza del 28 gennaio 2026, acquisita agli atti della Direzione tecnico-scientifica e trasmessa per il tramite dell'Ufficio 2 del Dipartimento della programmazione, dei dispositivi medici, del farmaco e delle politiche in favore del Servizio sanitario nazionale – ex Direzione generale dei dispositivi medici e del farmaco – con la quale l'Associazione italiana fertilità (AIFe) ha richiesto di allineare il limite di età previsto dalla Nota

AIFA 74 a quanto stabilito dal nomenclatore tariffario aggiornato dei Livelli essenziali di assistenza (LEA) 2025 sopra citato;

Considerato che la Nota AIFA 74, attualmente in vigore, prevede il limite massimo di età di 45 anni per la donna, ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei farmaci per il trattamento dell'infertilità;

Visto il parere reso dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco nella seduta del 16-20 marzo 2026, in accordo con il Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT), con il quale ha ritenuto necessario aggiornare il testo della Nota AIFA 74 al fine di armonizzarlo al limite di età nella disciplina della prescrizione farmacologica per la procreazione medicalmente assistita a quanto stabilito dal nuovo nomenclatore tariffario dei Livelli essenziali di assistenza (LEA) 2025;

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

Vista la delibera n. 41 del 29 maggio 2026 del Consiglio di amministrazione dell'AIFA, concernente l'aggiornamento della nota AIFA n. 74 in armonizzazione ai nuovi Livelli essenziali di assistenza (LEA) 2025;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'Allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'Allegato alla determina AIFA n. 1334/2018 del 10 agosto 2018, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 74;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota 74

L'Allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 74, annesso alla determina AIFA n. 1334/2018 del 10 agosto 2018, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 199 del 28 agosto 2018.

Art. 2.

Disposizioni finali

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

Roma, 17 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ



NOTA 74

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile: • Corifollitropina alfa • Coriogonadotropina alfa • Follitropina alfa • Follitropina alfa/Lutropina alfa • Follitropina beta • Follitropina delta • Lutropina alfa • Menotropina • Urofollitropina	La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • trattamento dell'infertilità femminile: in donne fino al compimento di 46 anni di età con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml • trattamento dell'infertilità maschile: in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml • preservazione della fertilità femminile: in donne fino al compimento di 46 anni di età affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente. ○ Corifollitropina alfa ○ Coriogonadotropina alfa ○ Follitropina alfa ○ Follitropina beta ○ Follitropina delta ○ Menotropina ○ Urofollitropina
---	--

BACKGROUND

L'infertilità di coppia, definita come l'incapacità a concepire figli dopo un anno di rapporti sessuali regolari senza adozione di misure contraccettive, è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nei paesi industrializzati avanzati.

Le cause dell'infertilità possono essere ricondotte a fattori maschili, come alterazioni quantitative e qualitative dei parametri seminali, a fattori femminili, come disturbi ovulatori, patologie ovariche, difetti tubarici e cervicali, e a fattori riferiti a entrambi i membri della coppia. In particolare, i dati del registro italiano sulla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) indicano che, tra le coppie che accedono a tecniche PMA di secondo o terzo livello, l'infertilità è dovuta a cause femminili nel 39.7% dei casi (infertilità endocrino-



ovulatoria, ridotta riserva ovarica, fattore tubarico, endometriosi, fattore multiplo, poliabortività); maschili nel 26.5%; di coppia nel 18.4%; a cause idiopatiche nel 14.8% dei casi, altro (fattore genetico) 0.7%¹.

L'approccio farmacologico all'infertilità di coppia dipende, ovviamente, dal fattore eziologico e si avvale di varie molecole. Uno dei capisaldi della terapia sia nell'uomo che nella donna è rappresentato dall'impiego delle gonadotropine umane FSH ed LH da sole o in combinazione.

Nella donna il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è indicato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonadotropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte ad iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS).

Nell'uomo l'uso delle gonadotropine ha un fondamento razionale nella terapia sostitutiva dell'ipogonadismo ipogonadotropo, dove il deficit di gonadotropine è il responsabile dell'assenza di spermatogenesi e la somministrazione di preparati ad azione LH e FSH-simile avvia la maturazione tubulare e porta alla comparsa di spermatozoi nell'eiaculato.

Nelle donne affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente l'induzione della crescita follicolare ai fini della crioconservazione degli ovociti maturi rappresenta un'opportunità importante per perseguire un obiettivo di guarigione dal cancro con la preservazione di tutte le funzioni vitali, incluse la fertilità e il desiderio di procreazione.

EVIDENZE DISPONIBILI

Le gonadotropine sono una famiglia di ormoni di origine ipofisaria che esercitano un effetto stimolante sulle gonadi maschili e femminili e includono l'ormone follicolo-stimolante (FSH), l'ormone luteinizzante (LH) e la gonadotropina corionica (HCG). Le gonadotropine utilizzate a scopo farmacologico si possono ottenere per estrazione da urina umana o mediante tecnologia del DNA ricombinante, prodotte tramite transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH. Recentemente è stata messa a punto una nuova forma di FSH ricombinante, la coriofollitropina alfa, che presenta una lunga durata di azione e richiede quindi una sola somministrazione invece delle somministrazioni giornaliere degli altri tipi di FSH.

Nelle donne la perdita progressiva del potenziale di fertilità con il passare degli anni è dovuta principalmente al declino quantitativo e qualitativo dei follicoli ovarici e quindi degli ovociti, processo questo che si accentua durante la quarta decade di vita. La stimolazione ovarica con gonadotropine per l'induzione dello sviluppo dei follicoli multipli rappresenta una tappa fondamentale nei cicli di fecondazione assistita, permettendo un miglioramento significativo dei risultati clinici. Esistono differenti protocolli di induzione della crescita follicolare per la PMA e, grazie alla disponibilità di nuove molecole e alla possibilità di effettuare un'approfondita valutazione della funzionalità ovarica, si è arrivati ad una sempre



maggior individualizzazione del protocollo di stimolazione in base all'età della donna, alla riserva ovarica e ad eventuali stimolazioni precedenti². La tipologia di gonadotropine e la dose ottimale di FSH da impiegare per ottimizzare i risultati minimizzando i rischi devono essere basate sulla predizione della risposta ovarica di ogni singola paziente. I protocolli di induzione della crescita follicolare devono pertanto essere gestiti in centri clinici altamente specializzati per le tecniche di PMA.

Nell'uomo l'efficacia dell'utilizzo delle gonadotropine come terapia sostitutiva dell'ipogonadismo ipogonadotropo, sia primitivo che secondario, è ampiamente riconosciuta³. Il ruolo delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica è invece ancora dibattuto in letteratura e i differenti studi condotti in merito non offrono sufficienti ed inequivocabili evidenze di un miglioramento significativo della percentuale di fecondazione e di gravidanze e dei parametri nemaspermici convenzionali nei pazienti trattati con differenti formulazioni di FSH. Sebbene una recente revisione della Cochrane sull'impiego delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica abbia mostrato una differenza statisticamente significativa nella percentuale globale di gravidanze per coppia a favore del gruppo in trattamento con gonadotropine con un 16% di gravidanze nel gruppo trattato rispetto al 7% nel gruppo di controllo⁴, le più recenti linee guida europee non consigliano il trattamento con gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica.

Nelle persone con patologie oncologiche i trattamenti oncologici antiproliferativi sono associati ad un elevato rischio di infertilità temporanea o permanente. Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da più fattori: classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso dei pazienti, anamnesi di pregressi trattamenti per l'infertilità. Nella tabella che segue è riassunto il rischio associato ai principali trattamenti oncologici autorizzati con aggiornamento al 2015 (Tabella 1).

Tabella 1. Rischio di amenorrea permanente nelle donne sottoposte a trattamenti oncologici [Fonte: AIOM 2015_ Linee guida Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici]	
Grado del rischio	Trattamento
Rischio elevato (>80%)	• Trapianto di cellule staminali ematopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano • Radioterapia esterna che includa nel campo d'irradiazione le ovaie • CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età >40 anni
Rischio intermedio	• CMF, CAF, CEF, per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni • AC, per 4 cicli in una donna con età >40 anni
Rischio basso (<20%)	• ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina) • CHOP (ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina/prednisone)



	• CVP (ciclofosfamide /vincristina/prednisone) • AML (antracicline/citarabina) • ALL (polichemioterapia) • CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età <30 anni • AC 4 cicli in una donna di età <40 anni
Rischio molto basso o assente	• Vincristina • Metotrexate • Fluorouracile
Rischio sconosciuto	• Taxani • Oxaliplatino • Irinotecan • Anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) • Inibitori della tirosin-chinasi (erlotinib, imatinib)

Tra le strategie per prevenire il danno a carico delle gonadi nella donna con patologia oncologica l'utilizzo di gonadotropine per l'induzione della crescita follicolare ai fini della crioconservazione degli ovociti maturi non è considerata più una tecnica sperimentale dal gennaio 2013⁵ e rappresenta dunque la tecnica di prima scelta nelle pazienti che possano dilazionare l'inizio della terapia antineoplastica di 15 giorni e che abbiano una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di ovociti. Le linee guida della Practice Committee of ASRM, dell'ASCO, dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e le Linee Guida dell'AiOM raccomandano l'applicazione estensiva della crioconservazione degli ovociti quale metodica di tutela della fertilità nelle pazienti con patologie neoplastiche⁶⁻⁸. Nei protocolli standard l'induzione della crescita follicolare multipla inizia nei primi giorni della fase follicolare ed è quindi necessario attendere la comparsa del ciclo mestruale, cosa che in alcuni casi può ulteriormente ritardare l'inizio della chemioterapia. Per le pazienti oncologiche sono stati proposti dei "protocolli di emergenza" che prevedono l'inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale riducendo notevolmente i tempi di attesa nei casi in cui la paziente sia in fase follicolare tardiva o luteale al momento della decisione di intraprendere il congelamento ovocitario. È stato dimostrato che il recupero ovocitario è adeguato anche nei cicli in cui la stimolazione inizia lontano dalla fase post-mestruale. Per donne con tumori ormono-responsivi (mammella, endometrio), sono stati sviluppati inoltre approcci alternativi di stimolazione ormonale utilizzando tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni. In tutti i casi la scelta del dosaggio di gonadotropine deve essere individualizzata per conciliare la migliore stimolazione con i minori rischi di iperstimolazione.

Non è ancora chiaro se la risposta ovarica alla stimolazione nelle pazienti oncologiche sia peggiore rispetto ai controlli sani, ed eventualmente in quale patologia (sistemica o localizzata) bisogna attendersi una minore risposta. Una recente meta-analisi (227 cicli in



pazienti oncologiche vs. 1258 cicli in pazienti infertili) riporta un minor numero di ovociti recuperati nei casi rispetto ai controlli (11.7 ± 7.5 vs 13.5 ± 8.4), ma la dose di gonadotropine utilizzate fra i due gruppi era significativamente differente⁹ e altri lavori successivi a questa meta-analisi non hanno osservato differenze significative.

I tassi di successo del congelamento ovocitario, per quanto relativi a case report o a piccole serie di gravidanze in pazienti oncologiche, non sembrano differire rispetto a quelli della popolazione generale. In una serie monocentrica di casi su 357 pazienti che hanno effettuato una crioconservazione di ovociti, 11 pazienti hanno successivamente richiesto di utilizzare gli ovociti vitrificati prima della terapia: il tasso di sopravvivenza degli ovociti è stato del 92.3%, con un tasso di fertilizzazione del 76.6%, e si sono ottenute 4 gravidanze evolutive (tasso di successo del 36.4%)¹⁰.

PARTICOLARI AVVERTENZE

Sulla base dei dati di letteratura ed al fine di evitare l'iperstimolazione ovarica, viene suggerito di non superare il dosaggio massimo complessivo di 12.600 UI/paziente diviso in due o più cicli non superando comunque il dosaggio massimo di 6.300 UI/ciclo nella donna. Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi. Se dopo i trattamenti con tali dosi non si ottiene un risultato positivo (nel trattamento dell'infertilità), eventuali nuovi trattamenti possono comportare rischi superiori ai risultati attesi.

Se effettuato con dosi improprie ed elevate, il trattamento con gonadotropine può essere responsabile:

- a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emoconcentrazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;
- b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);
- c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.

Nei casi di iperstimolazione ovarica sono controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime.

Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anomalie delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

Nelle donne affette da patologie neoplastiche in cui si effettua una stimolazione per la crioconservazione degli ovociti, l'utilizzo delle gonadotropine impone alcune considerazioni aggiuntive in merito alla sicurezza, in quanto l'insorgenza di complicanze può comportare un ritardo nell'inizio del trattamento oncologico e alcuni effetti collaterali possono



rappresentare un rischio aggiuntivo rispetto a complicanze già note della patologia neoplastica di base (come ad esempio l'aumentato rischio trombotico legato all'iperestrogenismo indotto dalla stimolazione). È infine da considerare con attenzione il possibile effetto detrimentalmente della stimolazione ovarica sulla prognosi in caso di tumore endocrino-sensibile. Sebbene i pochi dati disponibili in letteratura indicano che le donne con carcinoma mammario sottoposte a stimolazioni per la preservazione della fertilità e successivamente sottoposte a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante non hanno un peggioramento della prognosi in termini di sopravvivenza libera da progressione¹¹⁻¹², persistono ancora alcune perplessità circa l'applicazione di strategie che prevedono una stimolazione ovarica nelle donne con tumori ormono-responsivi per l'eventuale rischio sull'evoluzione della malattia, legato agli elevati livelli di estradiolo a cui vengono esposte le donne nella fase di stimolazione ovarica.

I particolari aspetti di sicurezza impongono una comunicazione dettagliata alle pazienti riguardo le tecniche di preservazione della fertilità e i loro potenziali rischi. Inoltre il ricorso a tecniche di preservazione della fertilità nelle pazienti con patologie neoplastiche necessita di un approccio multidisciplinare che veda la collaborazione dell'oncologo e dello specialista in medicina della riproduzione.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Bibliografia

1. Sintesi dell'attività dei centri di procreazione medicalmente assistita - Anno 2013 - Report Registro Nazionale Italiano.
2. AIFA Concept Paper – Approccio farmacologico all'infertilità di coppia – le Gonadotropine. Guidelines on Male Infertility.
3. Jungwirth A et al. for the European Association of Urology. Guidelines on male infertility 2015. Guidelines on Male Infertility.
4. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database System Rev 2013 Aug 23;8:CD005071.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril 2013;100:1214–23.
6. Loren AW, Mangu PB, Nohr Beck L, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31:2500-2510.
7. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida – Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici. Edizione 2015.
8. Lambertini M, del Mastro L, Pescio MC, et al. cancer and fertility preservation: International recommendations form an expert meeting. BMC Medicine 2016;14:1-16.



9. Friedler, S., Koc, O., Gidoni, Y., Raziel, A. & Ron-El, R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:125–133.
10. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):722-8.
11. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K, et al. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:2630–2635.
12. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1364-71.

26A03202

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 97. (Determina n. 821/2026).

IL PRESIDENTE

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tenuto conto che la Nota AIFA 97 disciplina, a carico del Servizio sanitario nazionale, la prescrizione dei farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (NAO/DOAC: dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) e dei farmaci antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin e acenocumarolo) limitatamente alla Fibrillazione atriale non valvolare (FANV);

Vista la determina AIFA n. 653/2020 del 12 giugno 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale, n. 152 del 17 giugno 2020, recante «Adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)»;

Vista la determina AIFA n. 1034/2020 del 14 ottobre 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 255 del 15 ottobre 2020, recante «Adozione definitiva della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)» avente ad oggetto l'implementazione definitiva della Nota AIFA 97;



Tenuto conto dei pareri della Commissione scientifica ed economica del farmaco, in accordo con il Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT), nella seduta del 16-20 giugno 2025, nella seduta del 15-19 settembre 2025 e nella seduta del 20-24 ottobre 2025, con i quali si è ritenuto di dover procedere all'aggiornamento della Nota AIFA 97 con l'abrogazione della Scheda di prescrizione e valutazione relativa ai medicinali a base di apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin sodico, acenocumarolo;

Considerato che la Commissione scientifica ed economica del farmaco, con il parere espresso nella seduta del 20-24 ottobre 2025, a seguito dell'abrogazione della scheda di prescrizione e valutazione associata alla Nota 97, ha introdotto una clausola di salvaguardia per il monitoraggio della spesa dei farmaci assoggettati alla Nota AIFA 97;

Vista la delibera n. 75 del 28 ottobre 2025, con la quale il di amministrazione dell'AIFA ha approvato l'aggiornamento della Nota AIFA 97 e la contestuale abrogazione della relativa Scheda di prescrizione e valutazione;

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

Vista la delibera n. 44 del 29 maggio 2026 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, concernente l'aggiornamento della Nota AIFA 97 a seguito dell'abrogazione della Scheda di prescrizione e valutazione;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'Allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'Allegato alla determina AIFA n. 653/2020 del 12 giugno 2020, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 97;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota AIFA 97

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 97, ed i relativi allegati, annesso alla determina AIFA n. 653/2020 del 12 giugno 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 152 del 17 giugno 2020.

La spesa complessiva, dei medicinali anticoagulanti orali ad azione diretta, esclusi gli antagonisti della vitamina K (AVK), per l'anno 2024, come certificata dai dati di monitoraggio della spesa (flusso OSMED più flusso tracciabilità del farmaco), è pari a 694,4 mln di euro, con una crescita rispetto al 2023 del +2,2%.

L'Agenzia, come da parere reso dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco e riportato in premessa, provvederà al monitoraggio della spesa e dei consumi, a sei ed a dodici mesi dalla data di efficacia del presente atto, dei farmaci assoggettati alla Nota AIFA 97, al fine di verificare l'impatto della decisione, riservandosi la facoltà di avviare d'ufficio un nuovo procedimento di rinegoziazione dei medicinali interessati qualora i consumi si discostino dal trend precedente.

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

Art. 2.

Disposizioni finali

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

Roma, 17 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ



NOTA 97

Farmaci inclusi nella Nota AIFA: AVK: • Warfarin • Acenocumarolo NAO/DOAC: • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban	La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla FANV e al rispetto del percorso decisionale illustrato ai punti A, B, C, D. Il regime di fornitura delle altre indicazioni di AVK e NAO/NOAC rimane invariato. PERCORSO DECISIONALE A. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente. B. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo una accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente. RISCHIO TROMBOEMBOLICO Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ è il CHA₂DS₂-VASc^{2,3}. Le tab. 1 e 2 illustrano come calcolare lo score e qual è il rischio trombo-embolico associato. <table data-bbox="443 875 863 1648"> <caption>Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA₂DS₂-VASc</caption> <tr> <th>Scompenso cardiaco congestizio</th><th></th></tr> <tr> <td>Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione</td><td>+1</td></tr> <tr> <th>Iipertensione arteriosa</th><th></th></tr> <tr> <td>PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso</td><td>+1</td></tr> <tr> <th>Età ≥75 anni</th><td>+2</td></tr> <tr> <th>Età 65-74 anni</th><td>+1</td></tr> <tr> <th>Diabete mellito</th><th></th></tr> <tr> <td>Glicemia a digiuno >126 mg/dl o trattamento con antidiabetici</td><td>+1</td></tr> <tr> <th>Progresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso</th><td>+2</td></tr> <tr> <th>Vasculopatia</th><th></th></tr> <tr> <td>Cardiopatia ischemica, Arteriopatia periferica</td><td>+1</td></tr> <tr> <th>Sesso Femminile</th><td>+1</td></tr> <tr> <th>Nessuno dei precedenti</th><td>0</td></tr> </table> <table data-bbox="906 875 1321 1648"> <caption>Tab. 2 Rischio cardioembolico⁴ per punteggio CHA₂DS₂-VASc₂ totale</caption> <tr> <th>Punteggio CHA₂DS₂-VASc₂ totale</th><th>Eventi cardioembolici per 100 pz./anno (IC)</th></tr> <tr> <td>0</td><td>0.78 (0.58-1.04)</td></tr> <tr> <td>1</td><td>2.01 (1.70-2.36)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>3.71 (3.36-4.09)</td></tr> <tr> <td>3</td><td>5.92 (5.53-6.34)</td></tr> <tr> <td>4</td><td>9.27 (8.71-9.86)</td></tr> <tr> <td>5</td><td>12.56 (14.35-16.24)</td></tr> <tr> <td>6</td><td>19.74 (18.21-21.41)</td></tr> <tr> <td>7</td><td>21.50 (18.75-24.64)</td></tr> <tr> <td>8</td><td>22.38 (16.29-30.76)</td></tr> <tr> <td>9</td><td>23.64 (10.62-52.61)</td></tr> </table> Punteggio CHA₂DS₂-VASc₂ ≤4: basso/moderato rischio tromboembolico (TE) >4: alto rischio TE.	Scompenso cardiaco congestizio		Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1	Iipertensione arteriosa		PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1	Età ≥75 anni	+2	Età 65-74 anni	+1	Diabete mellito		Glicemia a digiuno >126 mg/dl o trattamento con antidiabetici	+1	Progresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2	Vasculopatia		Cardiopatia ischemica, Arteriopatia periferica	+1	Sesso Femminile	+1	Nessuno dei precedenti	0	Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc ₂ totale	Eventi cardioembolici per 100 pz./anno (IC)	0	0.78 (0.58-1.04)	1	2.01 (1.70-2.36)	2	3.71 (3.36-4.09)	3	5.92 (5.53-6.34)	4	9.27 (8.71-9.86)	5	12.56 (14.35-16.24)	6	19.74 (18.21-21.41)	7	21.50 (18.75-24.64)	8	22.38 (16.29-30.76)	9	23.64 (10.62-52.61)
Scompenso cardiaco congestizio																																																	
Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1																																																
Iipertensione arteriosa																																																	
PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1																																																
Età ≥75 anni	+2																																																
Età 65-74 anni	+1																																																
Diabete mellito																																																	
Glicemia a digiuno >126 mg/dl o trattamento con antidiabetici	+1																																																
Progresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2																																																
Vasculopatia																																																	
Cardiopatia ischemica, Arteriopatia periferica	+1																																																
Sesso Femminile	+1																																																
Nessuno dei precedenti	0																																																
Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc ₂ totale	Eventi cardioembolici per 100 pz./anno (IC)																																																
0	0.78 (0.58-1.04)																																																
1	2.01 (1.70-2.36)																																																
2	3.71 (3.36-4.09)																																																
3	5.92 (5.53-6.34)																																																
4	9.27 (8.71-9.86)																																																
5	12.56 (14.35-16.24)																																																
6	19.74 (18.21-21.41)																																																
7	21.50 (18.75-24.64)																																																
8	22.38 (16.29-30.76)																																																
9	23.64 (10.62-52.61)																																																



Tab. 3 Fattori di rischio emorragico				
Modificabili	Parzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR<60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
Alcolismo	Piastrinopenia Piastripatia ^{oo}	dialisi/ trapianto renale		

^{oo}Difetto funzionalità piastrinica

RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti^{5,6,7,8,9}.

La Tab. 3 elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, inclusi nei diversi strumenti e distinti in modificabili, potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker.

C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRÀ ESSERE:

- in tutti i pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc:
≥2 (se maschi) e ≥3 (se femmine).

La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

D. LA SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE DA UTILIZZARE

Gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV¹⁰.

Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up^{11,12,13,14}.

In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica. Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro - intestinale rispetto agli AVK¹⁵.

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) possono essere considerati globalmente sovrapponibili^{16,17}.

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili:

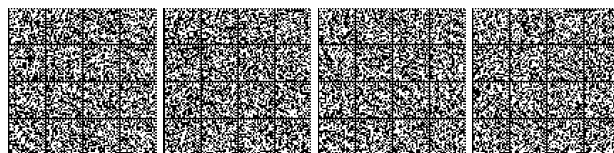
- per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR¹⁸;
- per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.



	Gli AVK sono generalmente preferibili: • per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min) • per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare. I NAO/NOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in tali pazienti. La diagnosi di fibrillazione atriale valvolare comprende i portatori di valvulopatia su base reumatica, sostanzialmente la stenosi mitralica moderata o grave. Non sembra esserci correlazione fra la scelta dell'anticoagulante e il rischio trombo embolico nella insufficienza mitralica e nella valvulopatia aortica. IN SINTESI: La terapia anticoagulante nella FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la compliance al trattamento). In particolare, la prescrizione di una terapia anticoagulante richiede una più accurata valutazione nei soggetti anziani/grandi anziani. Si tratta infatti di una popolazione ad alto rischio sia embolico sia emorragico, a maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale anche di notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, scompenso cardiaco, ecc.) sia per gli effetti di trattamenti concomitanti (ACE inibitori, sartani, diuretici, ecc.) In questi soggetti è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e/o del dosaggio del farmaco anticoagulante utilizzato¹⁹. Si veda l'Allegato 1 per • Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC; • Controindicazioni/avvertenze d'uso; • Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up; • Passaggio da AVK a NAO/DOAC; • Passaggio da NAO/DOAC ad AVK; • Avvertenze particolari; • Domande frequenti. Si veda l'Allegato 2 per • Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche: - in pazienti in trattamento con AVK - in pazienti in trattamento con NAO/DOAC
--	---

Bibliografia

1. Kirchhof P. et Al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964>.
2. Lip GY et Al. Refining clinical riskstratification for predicting stroke and thromboembolism in atrialfibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heartsurvey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263-72.
3. Larsen TB, Lip GY. Et Al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016;353:i3189 <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i3189.long>
4. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124 <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d124.long>.
5. Gage BF et Al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713–19.
6. Pisters R et Al A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093100.7.



7. Fang MC et Al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711015713?via%3Dihub>.
8. O'Brien EC. Et Al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258–64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670965/>.
9. Hijazi Z. et Al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302–11.
10. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation *European Heart Journal* 2018; 39, 1330–1393
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>.
11. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561>.
12. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432>.
13. Giugliano RP et Al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 2013; *n engl j med* 369;22: 2093–104.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1310907>.
14. Patel MR. et Al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1009638>.
15. López-López JA. Et Al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359: j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058.
16. Almutairi et Al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses *Clinical Therapeutics* 2017; 39(7):1456–78.e36. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
17. Lip G et Al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol*. 2016 Feb 1;204:88–94.
18. Gallagher AM. Et Al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968–77.
19. Bai Y. Et Al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018;47:9–17. <https://academic.oup.com/ageing/article/47/1/9/4107850>.



Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV

Inibitori della Vitamina K (AVK)

- Warfarin (Coumadin®) cp da 5 mg
- Acenocumarolo (Sintrom®) cp da 1 e da 4 mg

Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC)

- Dabigatran (Pradaxa®) cp da 110 mg e 150 mg
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg e 15 mg

Tabella 1 - Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO^{1,2,3}

Principio attivo	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Profarmaco	No	Sì	No	No	No
Biodisponibilità	Elevata	3-7%	66% a digiuno 100% con i pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	-	Sì	parziale	No	No
Metabolizzazione da CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)	Sì (<10%)
Effetto del cibo sull'efficacia	Forte	Assente	Presente (assumere con i pasti)	Assente	Assente
Emivita plasmatica T 1/2	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) alle proteine plasmatiche	98%	35%	85%	90%	55%
Tmax (h)	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio alla scomparsa dell'effetto (funzione renale conservata)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

¹ Schede tecniche reperibili sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>.

² Heidbuchel H et Al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.

³ Di Minno A et Al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.



Principali controindicazioni/avvertenze al trattamento anticoagulante con AVK o NAO/DOAC

Di seguito vengono elencate le principali condizioni che, **dal punto di vista clinico**:

- sconsigliano fortemente l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC:
 - una emorragia maggiore in atto
 - una diatesi emorragica congenita nota
 - la gravidanza
 - una ipersensibilità documentata al farmaco
- impongono una particolare attenzione nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento:
 - ulcera gastrointestinale in corso o recente
 - presenza di neoplasie ad elevato rischio di sanguinamento
 - recente lesione cerebrale o spinale
 - intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico o trauma recente.
 - recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale
 - varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali
 - piastrinopenia/piastrinopatia
 - ipertensione arteriosa grave/non controllata
 - altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc)

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci:

<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'allegato 2.



AVK (warfarin e acenocumarolo)

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico la cui appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (INR).

Le dosi sono variabili e vengono aggiustate al fine di mantenere l'INR nel range terapeutico che nella FANV è tra 2 e 3. Ai fini di garantire un controllo ottimale della terapia deve essere, quindi, attuata la determinazione periodica dell'attività anticoagulante. L'intervallo fra le determinazioni dell'INR dipende dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie che vengono associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia.

È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario, eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico si raggiunge dopo un numero variabile di giorni (mediamente 5) e, a seguito dell'interruzione del trattamento, scompare mediamente in 3-5 giorni.

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP**Dosaggi**

Le dosi sono personalizzate in rapporto al valore di INR, che nella FANV deve essere mantenuto in un range fra 2 e 3.

Modalità di somministrazione

Sia per warfarin che per acenocumarolo è prevista la monosomministrazione quotidiana, preferibilmente lontano dai pasti.

Follow-up

Essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica nel range in cui è presente il rapporto ottimale fra efficacia anticoagulante e rischio di sanguinamento la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR.

L'intervallo fra le determinazioni di INR dipenderà dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, della funzione epatica e renale, dalle terapie associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia anticoagulante.

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

AVVERTENZE PARTICOLARI**Dieta**

Considerato il meccanismo d'azione e la elevata presenza della vitamina K in molti alimenti, per un miglior controllo è opportuna una dieta regolare in modo che la dose del farmaco possa essere adattata alle abitudini alimentari.



Interazioni farmacologiche

Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione di tutte le possibili interazioni farmacologiche di significato clinico e il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DOMANDE FREQUENTI**...è stata dimenticata una dose?**

In caso di dimenticanza, la dose può essere assunta il giorno stesso appena il paziente si ricorda o eventualmente il giorno successivo. Va comunque ricordato al paziente che deve informare il medico del fatto che ha saltato una o più somministrazioni in modo che poter valutare se anticipare il controllo dell'INR.

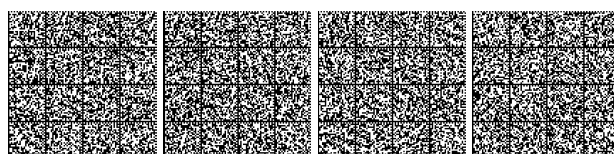
...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Nel caso di incertezza nella assunzione della dose può eventualmente essere assunta la metà della dose stabilita e se del caso anticipato il controllo di INR.

...si sospetta un sovradosaggio?

È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR. Nel caso di INR francamente alterato si dovrà agire di conseguenza anche in rapporto alla presenza o al sospetto di complicanze emorragiche.

L'antidoto è rappresentato dalla vitamina K.



NAO/DOAC

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante.

È importante ricordare che INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche dei NAO/DOAC.

È comunque importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico è presente da poche ore dopo l'assunzione e scompare mediamente in 24 ore anche in rapporto alla funzione renale.

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP

Poiché l'effetto clinico dei NAO /DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR).

Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella Tabella 2 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto:

- all'età,
- al peso,
- ai farmaci associati,
- alla funzione renale.

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.



Tabella 2 - Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nella FANV

	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOXABAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 10, 15 e 20 mg
Posologia standard	150 mg x2/die	5 mg x2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
Posologia in popolazioni particolari	▪ età >80 anni oppure, se associato a verapamil: 110 mgx2 /die ▪ fra i 75 e 80 anni - in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min)	▪ In presenza di 2 delle seguenti caratteristiche: - Età >80 anni, - Peso <60 Kg, - Creatinina >1,5 mg/dl 2,5 mg x 2/die VFG 15-29 ml/min: 2,5 mg x 2/die	In caso di: ▪ insuff. renale moderata o grave (VFG* 15-50 ml/min) ▪ peso <60 Kg ▪ associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) 30 mg/die	In caso di: ▪ insuff. renale moderata ▪ (VFG* 30-49 ml/min) oppure ▪ insuff. renale grave (VFG* 15-29 ml/min) 15 mg/die
	oppure - aumentato rischio di sanguinamento Decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220/die)			
	Controindicato se: VFG*<30 ml/min	Non raccomandato se: VFG*<15 ml/min	Non raccomandato se: VFG*<15 ml/min o in dialisi	Usare con cautela se: VFG* 15-29 ml/min
				Non raccomandato se: VFG VFG*<15 ml/min
Assorbimento Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall'integrità della cpr. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO
Antidoto	Sì: idaricizumab	Sì: andexanet	Sì: andexanet	Sì: andexanet
*calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici				



Follow-up

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di copatologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc.).

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

PASSAGGIO DA AVK A NAO/DOAC

Secondo i suggerimenti della “practical guide” della EHRA 2018⁴, più conservativi rispetto alle schede tecniche (RCP) di alcuni singoli farmaci.

Per passare da un AVK ad un NAO/DOAC debbono essere seguite le seguenti regole:

- Sospendere l'AVK, SENZA sostituirlo con eparina
- Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR
 - Se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni
 - Se INR è fra 2 e 2,5 iniziare il NAO dopo 24 ore
 - Se INR è <2 iniziare il NAO subito*

*Per apixaban e dabigatran l'RCP raccomanda di passare al NAO/DOAC quando INR <2.

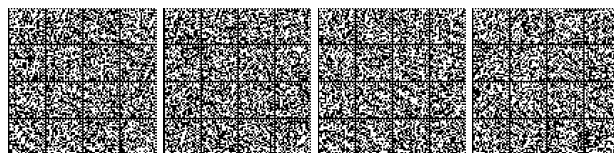
Il farmaco dovrà essere utilizzato alla dose standard o a dose ridotta in base alle caratteristiche del paziente senza alcuna dose di carico.

PASSAGGIO DA NAO/DOAC AD AVK

Per passare da un NAO/DOAC ad un AVK debbono essere seguite le seguenti regole:

- Somministrare NAO/DOAC + AVK in associazione, utilizzando il NAO/DOAC alle dosi indicate per le caratteristiche cliniche del paziente (metà dose per Edoxaban) e AVK alle dosi che si usano abitualmente quando si inizia un trattamento
- Controllare INR dopo 3 giorni di associazione, (prima dell'assunzione del DOAC di quella giornata)
- Se INR >2:
 - sospendere il NAO/DOAC e proseguire con AVK
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni per aggiustare il dosaggio dell'AVK
- Se INR <2:
 - proseguire con AVK + DOAC (alle stesse dosi con cui si è iniziato)

⁴ The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 2018; 39, 1330–1393
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>



- ricontrollare INR dopo 1-2 giorni

Dopo la sospensione del NAO/DOAC, prevedere controlli ravvicinati dell'INR (orientativamente, almeno 2-3 volte nelle prime 2 settimane fino a stabilità di INR).

AVVERTENZE PARTICOLARI

Dieta

Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta.

L'assorbimento dei NAO/DOAC è indipendente dal cibo, con l'esclusione di rivaroxaban che deve essere assunto a stomaco pieno.

Per dabigatran l'assorbimento di una quantità costante di farmaco è legato all'integrità della compressa.

Interazioni farmacologiche

I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione delle possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DOMANDE FREQUENTI

...è stata dimenticata una dose?

La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore; dopo tali orari la dose va saltata.

...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva; farmaci che si assumono ogni 24 ore, assumere una dose aggiuntiva.

...è stata assunta una dose doppia?

Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore saltare la dose successiva, per i farmaci che si assumono ogni 24 h continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia.

...si sospetta un'overdose? È consigliabile un periodo di osservazione, in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.



Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV

Se un paziente in trattamento con un anticoagulante orale deve sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche, la decisione di come gestire il trattamento anticoagulante richiede un accurato bilanciamento fra il rischio emorragico della procedura diagnostica/chirurgica ed il rischio trombotico conseguente alla eventuale sospensione dell'anticoagulante. La definizione del bilancio fra i benefici ed i rischi dovrà, essere fatta caso per caso.

La Tabella 1 riporta una classificazione delle principali procedure diagnostiche/chirurgiche sulla base del rischio emorragico associato. Il rischio trombo embolico è definito dal punteggio CHA2DS2-VASc.

Tabella 1. Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio emorragico.

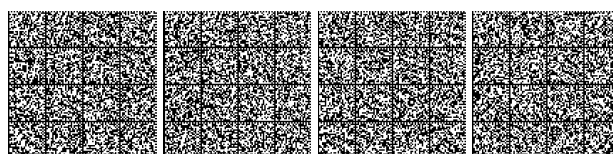
Rischio emorragico Basso	Rischio emorragico Alto
▪ Estrazione dentaria (fino a 3 denti)* ▪ Chirurgia parodontale* ▪ Impianti odontoiatrici* ▪ Interventi per cataratta o glaucoma* ▪ Chirurgia cutanea minore* ▪ Endoscopie senza biopsia o resezione* ▪ Endoscopie con biopsia ▪ Biopsie prostatiche o vescicali ▪ Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenze, angiografie ▪ Impianto di pacemaker	▪ Anestesia lombare, epidurale ▪ Puntura lombare, neurochirurgia ▪ Legatura varici esofagee ▪ Polipectomia endoscopica ▪ Sfinterotomia e dilatazione stenosi ▪ Chirurgia toracica, addominale ▪ Chirurgia ortopedica maggiore ▪ Biopsie epatiche, renali ▪ Resezione prostatica trans-uretrale ▪ Litotripsia extracorporea con ultrasuoni
* In questi casi il rischio è considerato molto basso, se è possibile una buona emostasi locale	

Pazienti in trattamento con AVK

Gli AVK, a causa della lunga durata d'azione, possono richiedere, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento associato, una modifica temporanea della posologia, la sospensione o il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare (*"bridging"*), sfruttando la breve durata d'azione di queste ultime. Questa modalità (anche se non sostenuta da studi randomizzati) è da anni prassi comune e si è dimostrata sicura ed efficace quando applicata in modo appropriato. Le Eparine a Basso peso molecolare sono autorizzate per tale indicazione secondo la L. 648, di cui dovranno essere seguite le modalità prescrittive.

In particolare, secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP; Chest 2012):

- se il paziente in AVK viene sottoposto a procedure diagnostiche/chirurgiche **a rischio di sanguinamento basso o molto basso** la terapia anticoagulante può essere proseguita, avendo cura di verificare che INR sia in range o leggermente sotto range (un valore tra 1,5 e 2 è considerato accettabile nella maggior parte dei casi);
- se il paziente viene sottoposto **a procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento e presenta un rischio tromboembolico basso** (CHA2DS2-VASc orientativamente < 4), l'anticoagulante deve essere interrotto 5 giorni prima della procedura. Non è necessario effettuare il *bridging*, fatta eccezione per gli interventi che richiedono la somministrazione di eparina nel perioperatorio per la profilassi del tromboembolismo venoso;



- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento e presenta un rischio trombo embolico elevato** (CHA2DS2- VASc orientativamente > 4), deve essere effettuato il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("*bridging*"), secondo un protocollo definito a livello locale e nel rispetto di quanto stabilito dalla L. 648/96 per questa indicazione delle eparine a basso peso molecolare.

Se non è stato effettuato il *bridging* con eparina riprendere l'AVK la mattina del giorno dopo la procedura, salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nel caso sia stato effettuato un *bridging* seguire i protocolli concordati localmente.

Pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Le raccomandazioni della "practical guide" EHRA 2018, basate sul parere di esperti e indirizzate ai pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare in profilassi anticoagulante suggeriscono di valutare:

- le caratteristiche del paziente (funzione renale, età, terapie concomitanti, storia di complicanze emorragiche);
- il NAO in uso;
- il rischio emorragico legato alla procedura/intervento chirurgico (Tabella 1).

Nei pazienti in trattamento con NAO/DOAC il *bridging* con l'eparina non è mai necessario, nel caso si debba passare all'eparina o viceversa si può passare da un farmaco all'altro alla fine del rispettivo effetto.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico basso

Nei pazienti con **normale funzione renale** gli esperti suggeriscono di programmare la procedura a rischio emorragico basso almeno 24 ore dopo l'assunzione del NAO.

Nei pazienti con **funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata tenendo conto della funzione renale e del farmaco in corso:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG <80 ml/min almeno 36 h dopo l'ultima dose
 - se VFG tra 50 e 30 ml/min almeno 48 h dopo l'ultima dose
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban e edoxaban**:
 - per VFG 30-80 ml/min almeno 24 h dopo l'ultima dose
 - per VFG tra 15 e 30 ml/min almeno 36 h dopo l'ultima dose

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 24 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nei pazienti sottoposti ad interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale (la Tabella 1 ne presenta alcuni esempi), le linee guida della EHRA 2018 suggerisce di non interrompere il NAO, ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione della dose successiva.

I pazienti dovrebbero essere tenuti in osservazione finché le perdite ematiche legate alla procedura si sono risolte.

La ripresa del NAO è consigliata 6-8 ore dopo il termine della procedura. In pratica si può programmare l'intervento dopo 18-24 ore dall'ultima assunzione di farmaco. In questo modo in



pratica si salterà l'assunzione di una dose per i NAO/DOAC ad assunzione bigiornaliera (dabigatran e apixaban), e nessuna dose per quelli a monosomministrazione.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico alto

Per i pazienti a rischio elevato di emorragia è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con gli esperti dei centri prescrittori per condividere percorsi comuni e consentire che si attuino le procedure ottimali di sospensione e ripresa dei NAO.

Per tale scenario le linee guida della EHRA riportano i seguenti criteri di sospensione:

Nei pazienti con **normale funzione renale** programmare la procedura a rischio emorragico **alto** almeno 48 ore dopo l'ultima dose di NAO.

Nei pazienti con **funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG tra 50 e 79 ml/min almeno 72 h dopo l'ultima dose
 - se VFG tra 30 e 49 ml/min almeno 96 h dopo l'ultima dose
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban e edoxaban**:
 - per VFG tra 15 e 80 ml/min almeno 48 h dopo l'ultima dose

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 48 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

26A03203



DETERMINA 17 giugno 2026.

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

IL PRESIDENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 92/2022 del 15 febbraio 2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 99;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota AIFA 99

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

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

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

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

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

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

Art. 3.

Classificazione ai fini della fornitura

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

Art. 4.

Disposizioni finali

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

Roma, 17 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ



NOTA 99

Farmaci inclusi nella Nota 99	La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella nota per l'indicazione nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO è limitata ai pazienti con diagnosi certa di BPCO.
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 inalatori) • formoterolo/beclometasone • formoterolo/budesonide • salmeterolo/fluticasone propionato • vilanterolo/fluticasone furoato LABA + LAMA • Indacaterolo/glicopirronio • Vilanterolo/umeclidinio • Olodaterolo/tiotropio • Formoterolo/aclidinio • Formoterolo/glicopirronio LAMA + LABA + ICS (unico erogatore) • Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro • Fluticasone furoato/umeclidinio bromuro/vilanterolo trifrenato • Budesonide/glicopirronio bromuro/formoterolo fumarato diidrato	La sospetta diagnosi di BPCO in pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione a fattori di rischio per la malattia, deve essere confermata mediante spirometria che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente: FEV1/FVC¹ (dopo broncodilatazione) <0,70 (70%). • se FEV1 ≥50% il MMG potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria seguendo le raccomandazioni delle linee guida GOLD o richiedere la consulenza specialistica. • se FEV1 <50% la prescrizione del trattamento di mantenimento (superata la eventuale fase acuta che potrà essere gestita dal MMG) richiede una valutazione del danno funzionale polmonare mediante l'esecuzione di indagini di secondo livello e una rivalutazione periodica del trattamento. Al fine di definire un migliore approccio terapeutico le variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia [dispnea (valutata attraverso il questionario mMRC[^]), capacità di svolgere esercizio fisico (valutata attraverso il questionario CAT^{^^})], comorbidità e diverso profilo di eventi avversi. Il trattamento farmacologico è complementare al trattamento non-farmacologico: i medici dovrebbero sottolineare l'importanza di un ambiente privo di fumo, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare.

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



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



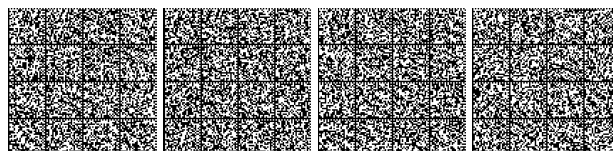
Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS	a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia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

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

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

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

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



DIAGNOSI

Le principali linee guida¹⁻³ sono concordi nel raccomandare che la diagnosi di BPCO venga presa in considerazione in presenza di sintomi respiratori e/o storia di esposizione a fattori di rischio (in particolare l'abitudine al fumo) e confermata dall'esecuzione di una spirometria che dimostri l'esistenza di un'ostruzione bronchiale persistente. La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo la somministrazione per via inalatoria di una dose adeguata di un broncodilatatore a breve durata d'azione al fine di annullare la presenza di una ostruzione bronchiale reversibile, riducendo di conseguenza la variabilità fra diverse determinazioni.

Secondo le raccomandazioni delle linee guida citate:

- i sintomi caratteristici sono rappresentati da dispnea cronica ed evolutiva eventualmente associata a tosse ed espettorazione, caratterizzate anche da una possibile variabilità nel corso delle 24 ore;
- la diagnosi deve essere confermata dalla spirometria, in particolare il rapporto FEV1/FVC deve essere minore di 0,70 (70%). La conferma mediante spirometria della presenza di una bronco-ostruzione permanente è un presupposto irrinunciabile per una scelta terapeutica appropriata;
- nell'ambito di una diagnosi di BPCO, in base al valore di FEV1, vengono individuati, per convenzione, 4 livelli di gravità dell'ostruzione:
 - Lieve = FEV1 $\geq$ 80% del valore teorico
 - Moderata = FEV1 $<$ 80% e $\geq$ 50% del valore teorico
 - Grave = FEV1 $<$ 50% e $\geq$ 30% del valore teorico
 - Molto grave = FEV1 $<$ 30% del valore teorico

Si evidenzia che l'utilizzo del rapporto FEV1/FVC $<$ 0,70 (70%) può generare una sottostima della condizione patologica (falsi negativi) nei soggetti di età $<$ 50 anni⁴⁻⁶ e un eccesso di diagnosi (falsi positivi) nei soggetti di età $>$ 50 anni^{4,7}. Tale parametro è però di semplice determinazione ed è stato utilizzato nella maggior parte degli studi clinici sui farmaci broncodilatatori. Sarebbe preferibile utilizzare, come limite inferiore di normalità (LLN), il 95° percentile del valore predetto del rapporto FEV1/FVC, comunemente conosciuto come indice di Tiffeneau, che considera età, genere e caratteristiche antropometriche: tale valore nell'uomo è l'88% e nella donna 89%. Un'altra criticità è rappresentata dalla sottostima della capacità vitale misurata con curva forzata (FVC) rispetto alla misura con curva lenta (VC)^{1,8,9}. La BPCO è comunque una condizione patologica eterogenea e di conseguenza la diagnosi e la gravità di tale patologia non possono essere determinate utilizzando un solo parametro⁶. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), comorbilità, BMI^{1,9-11}.



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

In sintesi:

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

Il Medico di Medicina Generale che prende in carico il paziente deve valutarlo con una spirometria semplice, eseguita nel setting della Medicina Generale, o inviarlo dallo specialista operante nel Servizio Sanitario Nazionale. I soggetti da sottoporre ad indagine sono quelli a rischio (fumatori o con esposizione ambientale) e che presentino dei sintomi suggestivi della patologia (tosse, secrezioni bronchiali, dispnea). Dopo la valutazione della spirometria semplice, integrata dai dati clinici, il medico (MMG o specialista) avrà gli elementi sufficienti per indirizzare il trattamento secondo le raccomandazioni di seguito riportate. Nel caso la spirometria semplice indirizzi verso un quadro ostruttivo grave o molto grave ($FEV_1 < 50\%$), oppure sia presente un quadro clinico che a prescindere dal valore di FEV_1 sia considerato dal MMG grave per la presenza di importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni, è opportuno inviare il paziente dallo specialista entro 6 mesi per eseguire indagini di 2° livello, come previsto dai LEA.

- per i **pazienti già in trattamento**
 - a. se la spirometria è già stata eseguita, il valore FEV_1 è da considerare valido per gli eventuali utilizzi prescrittivi;
 - b. si raccomanda che la spirometria venga ripetuta mediamente ogni 2 anni, salvo esigenze cliniche particolari.

*** SPIROMETRIA SEMPLICE**

Test basato sulla sola curva flusso-volume



In caso di ostruzione grave o molto grave ($FEV_1 < 50\%$), o di una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea, è opportuno inviare il paziente dallo specialista per eseguire indagini di 2° livello⁺, come previsto dai LEA.

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La BPCO è una condizione patologica cronica complessa, la cui tendenza è una continua evoluzione verso stadi di maggiore gravità. È quindi di fondamentale importanza da un lato ridurre i sintomi, e in particolare aumentare la tolleranza allo sforzo e dall'altro mettere in atto le misure utili a controllare/rallentare la progressione della malattia, prevenire e trattare le riacutizzazioni e ridurre la mortalità. Le misure atte ad ottenere tale obiettivo sono numerose e sono sia di tipo preventivo sia di tipo terapeutico, farmacologico e non farmacologico¹. È inoltre importante una gestione clinica integrata fra Medicina Generale e Specialistica al fine di garantire una adeguata strategia di prevenzione, l'appropriatezza della diagnosi e della terapia^{3,5}. Tutte le raccomandazioni delle linee guida concordano nel definire la terapia inalatoria con broncodilatatori come cardine del trattamento farmacologico della BPCO stabile. Nonostante le attuali ampie disponibilità di broncodilatatori per via inalatoria e di device, l'aderenza al trattamento nei pazienti con BPCO si attesta, a livello internazionale ed in Italia, intorno al 22-33%, confermando il ben noto basso livello di aderenza alla terapia inalatoria delle principali patologie ostruttive croniche respiratorie^{12,13}. Le raccomandazioni delle principali linee guida in merito alla terapia farmacologica sono tra loro concordi, anche se all'interno di algoritmi diversi. Riassuntivamente si può affermare che:

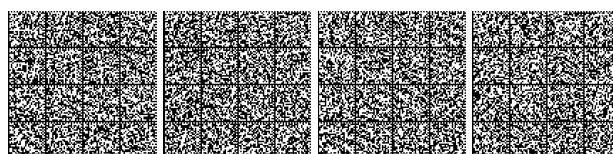
- è indicata una strategia terapeutica "a gradini" correlata alla gravità, con l'aggiunta progressiva di farmaci o l'uso di loro associazioni;
- le principali variabili da considerare nella scelta della terapia inalatoria iniziale, in presenza di un quadro clinico stabile, sono le seguenti: grado di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

Gli scenari identificati dalle linee guida GOLD¹ e le conseguenti proposte terapeutiche per la terapia **iniziale e di mantenimento** sono le seguenti:

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

⁺ SPIROMETRIA GLOBALE

Test che comprende la misurazione dei volumi polmonari assoluti, in particolare volume residuo e capacità funzionale residua, e la diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Queste misure servono a valutare i livelli di iperinflazione, intrappolamento aereo ed enfisema⁴



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

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

Trattamento successivo in caso di mancata o insufficiente risposta clinica

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

▪ Se l'obiettivo è ridurre la dispnea:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

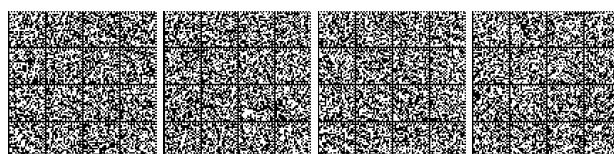
Considerare una de-escalation (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite o di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS^{1,19-20}.

GLI EROGATORI

L'uso appropriato dei dispositivi inalatori è fondamentale per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio della terapia inalatoria e garantire l'efficacia del trattamento. Una revisione della letteratura dall'American College of Chest Physicians e dall'American College of Asthma, Allergy and Immunology (ACCP/ACAAI)²¹ ha evidenziato la sostanziale sovrapponibilità dei diversi erogatori in termini di efficacia, pur avendo una diversa complessità di utilizzo. Le linee guida GOLD¹ ribadiscono che nessuno degli RCT condotti ha dimostrato la superiorità di un erogatore rispetto ad un altro e che la scelta deve essere fatta dal clinico, sulla base delle caratteristiche e delle preferenze del paziente, al fine di ottimizzare la somministrazione del medicinale. Affermano inoltre che è stata dimostrata una correlazione tra errato utilizzo del device e controllo dei sintomi della BPCO, sottolineando che in nessun caso, indipendentemente dal device utilizzato, il paziente può essere esentato da una formazione sulla corretta tecnica inalatoria. Si può quindi affermare che un adeguato training sull'utilizzo del device, che includa anche dimostrazioni pratiche e re-check periodici, rappresenta la migliore garanzia di efficacia ed aderenza al trattamento²².

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

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



Bibliografia

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2026. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
2. National Institute of Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Published date: December 2018, update: July 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
3. La gestione clinica integrata della BPCO rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2014;1:5-19 Disponibile online: www.aimarnet.it; www.aiponet.it; www.simernet.it; www.simg.it.
4. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expertbased diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309369>.
5. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax* 2014; 69(5): 409-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525095>.
6. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J* 2018; 51(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449425>.
7. Van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient- reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1): 41-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583891>.
8. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE, Neder JA. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV₁/FVC Ratio? *Chest*. 2019 Sep;156(3):497-506. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.001. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768928.
9. Bettoncelli G. et al: The clinical and integrated management of COPD. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014; 9:25.
10. Celli B R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD *Eur Respir J* 2015; 45: 879-905.
11. Miravittles M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:247-57.
12. Mäkelä MJ et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013; 107:1481-90.



13. L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2023. Roma Agenzia italiana del farmaco 2024. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2023>.
14. Maltais, François et al. "Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial." *Respiratory research* vol. 20,1 238. 30 Oct. 2019, doi:10.1186/s12931-019-1193-9.
15. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18):1671-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352>.
16. Rabe, Klaus F et al. "Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD." *The New England journal of medicine* vol. 383,1 (2020): 35-48. doi:10.1056/NEJMoa1916046.
17. Lipson, David A et al. "Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD." *The New England journal of medicine* vol. 378,18 (2018): 1671-1680. doi:10.1056/NEJMoa1713901.
18. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1508-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162970>.
19. Yang, Ian A et al. "Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2012,7 CD002991. 11 Jul. 2012, doi:10.1002/14651858.CD002991.pub3.
20. Leitaio Filho, Fernando Sergio et al. "Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM)." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 204,10 (2021): 1143-1152. doi:10.1164/rccm.202102-0289OC
21. Dolovich M.B. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of chest physicians/American College of asthma, Allergy, and Immunology, *Chest* 2005; 127:335-71.
22. Lavorini F et al. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR). *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 34:25-30.

