

Nota 100 e diabete: quali farmaci, in quali pazienti, e come monitorare

Viene ampliata la prescrivibilità di alcune classi di farmaci per la cura del DMT2 con la speranza di ottimizzare il controllo glicemico e la protezione d'organo

Francesco Tassone,

S.C. di Endocrinologia, Diabetologia & Metabolismo; A.S.O. Santa Croce e Carle di Cuneo

Come esplicitato nel comunicato stampa di Aifa la Nota 100, in vigore dal gennaio 2022, è stata recentemente aggiornata e ha ampliato la possibilità di prescrizione dei farmaci antidiabetici ai medici di medicina generale e a specialisti del Sistema Sanitario Nazionale (Ssn). Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) rappresenta una patologia cronica con una prevalenza in crescita nella popolazione italiana, pari a circa il 7% (e cioè oltre 3,5 milioni di pazienti) e circa un terzo dei pazienti è seguito esclusivamente dal Medico di medicina generale. Negli ultimi anni la terapia del diabete mellito tipo 2 ha visto incrementare il numero di principi attivi con nuove classi di farmaci denominati "innovativi" per sottolinearne l'aspetto di particolare efficacia e sicurezza d'impiego documentata rispetto a classi di farmaci in uso negli anni passati. In particolare ci si riferisce a tre categorie di farmaci "diabetologici" seguenti: inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1 e inibitori del DPP4. Con l'introduzione della Nota 100 possono finalmente essere prescritte direttamente dal Mmg (oltre che da specialisti diabetologi e da specialisti del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati dalle Regioni) queste tre categorie di farmaci:

1. gli inibitori della dipeptidil-peptidasi DPP4 (DPP4-i): farmaci orali con peculiare efficacia "anti-iperglicemizzante", buon tollerabilità e provata sicu-

rezza cardiovascolare; le molecole appartenenti a questa classe sono: sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saxagliptin;

2. gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i): farmaci orali che rispetto alla classe precedentemente menzionata, oltre possedere una buona efficacia "anti-iperglicemizzante" ed una buona tollerabilità, hanno anche dimostrato di possedere un'utile azione cardioprotettiva e nefroprotettiva nonché di elevata efficacia nello scompenso cardiaco; le molecole appartenenti a questa classe sono: dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin;

3. gli agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1-RA): farmaci sia iniettivi (quotidianamente o settimanalmente) sia orali, con buona azione "anti-iperglicemizzante", ma anche utili per la riduzione del peso corporeo ed anch'essi con azione cardioprotettiva e nefroprotettiva; le molecole appartenenti a questa classe sono: liraglutide, exenatide, dulaglutide, semaglutide, lixisenatide.

Resta limitata agli specialisti Ssn operanti in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito la prescrizione in regime di rimborsabilità di associazioni (in formulazione preconstituita o in somministrazione separata) dei farmaci appartenenti a queste tre classi.

I dati di efficacia ma soprattutto di "organo-protezione" delle ultime due

classi di farmaci (SGLT2-i e GLP-1 RA) sono stati i motivi per cui le principali linee guida nazionali ed internazionali sul DMT2 ne raccomandano il loro utilizzo prioritario nei vari algoritmi di terapia. In particolare, le linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), recentemente pubblicate sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), pur riaffermando che la metformina sia il farmaco di prima scelta nel trattamento iniziale di soggetti con diabete mellito di tipo 2 senza malattia cardiovascolare, raccomandano che gli SGLT2-i ed i GLP-1 RA siano da utilizzare come terapia di prima scelta (in associazione o meno alla metformina) in pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria ed indicano gli SGLT2-i come farmaci di prima scelta obbligatoria nei soggetti con scompenso cardiaco. Per la prescrizione in Nota 100 il medico deve compilare una **scheda di prima prescrizione (allegato 1a)** in cui sono riportati i dati del medico prescrittore, i dati anagrafici del paziente, se è in trattamento con metformina o se ne è intollerante, se vi è un "mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati o necessità di modificare la terapia in corso anche nel caso di HbA1c a target" e le **motivazioni della prescrizione seguenti:**

- prevenzione cardiovascolare (CV) secondaria (intesa come presenza di ma-

lattia cardiovascolare - cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica, coronaropatia, malattia cerebrovascolare - pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea o arteriopatia periferica sintomatica);

- rischio CV elevato (nel paziente senza malattia CV conclamata inteso come: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato ad es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%; presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV quali età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta);
- scompenso cardiaco (solo se SGLT2-i);
- malattia renale cronica (solo se SGLT2-i) (intesa come GFR <60 mL/min e/o microalbuminuria o macroalbuminuria);
- mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati (solo per i DPP4-i: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco);
- solo per DPP4-i: controindicazione o intolleranza a SGLT2-i e GLP1-RA (nel paziente a rischio CV elevato o con malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco);
- oppure un'altra motivazione da specificare.

Dopodiché occorre indicare alcuni dati antropometrici del paziente (peso corporeo, altezza, BMI), l'HbA1c recente e l'obiettivo individuale di HbA1c, l'eGFR secondo formula CKD-EPI, la presenza o meno di albuminuria. Successivamente si indica la "strategia terapeutica" e cioè il farmaco prescritto con la relativa posologia, l'eventuale altra terapia anti-diabetica associata e la data prevista per il follow-up, che nel caso di prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

In calce viene specificato che "la prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti

di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni" e viene inoltre sottolineato come "la prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP".

Nella scheda di rinnovo della prescrizione (allegato 1b) sono sostanzialmente da riempire gli stessi campi della prima scheda, viene richiesto di specificare se sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo e se si di specificarli. Se non viene confermata la terapia in corso viene richiesto di indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere (che sostanzialmente corrispondono ai criteri di prima prescrizione). Quando si specifica la data prevista per il follow-up viene sottolineato che la validità del rinnovo della prescrizione è al massimo di 12 mesi.

Subito dopo la prima emissione della nota le società scientifiche Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID) si sono fatte carico di sollecitare un approfondimento esplicativo, al fine di garantire una più efficace ed omogenea applicazione, con una lettera inviata in data 4 marzo 2022 ad Aifa, contenente delle proposte interpretative sulla Nota 100. A tale richiesta l'Aifa ha fornito i chiarimenti seguenti:

- in merito ai valori di HbA1c viene specificato che l'obiettivo è personalizzabile per singolo paziente, e che, in caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia è opportuno mantenere l'HbA1c a livelli relativamente più elevati, fino a 58 mmol/mol (7.5%). Inoltre nel paziente trattato con farmaci non associati a ipoglicemia l'obiettivo di HbA1c è generalmente al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%), potendo arrivare a valori al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) in casi selezionati clinicamente;
- in merito all'utilizzo degli SGLT2-i nello scompenso cardiaco le eviden-

ze derivano da studi in cui i risultati di riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e, in alcuni casi, della mortalità cardiovascolare sono stati ottenuti dall'aggiunta di tali farmaci a una terapia di background;

- in merito alla deprescrizione di farmaci inducenti ipoglicemia (sulfaniluree e insulina) viene precisato che l'avvio del trattamento con uno dei farmaci in Nota 100 può essere effettuato se il medico considera necessaria la sostituzione di un farmaco (diverso dalla metformina) anche con HbA1c compresa nei target individuati;

- si conferma che la prescrizione dell'associazione di due farmaci in Nota 100 è competenza esclusiva del medico specialista appartenente a strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete e che il Mmg può rinnovare la prescrizione nel periodo di validità della scheda di prescrizione rilasciata dal diabetologo;

- per quanto attiene alla modalità di gestione delle schede di prescrizione cartacee si specifica che il prescrittore dovrà consegnare al paziente almeno la copia della scheda di prescrizione da esibire al Mmg (nel caso in cui il prescrittore sia un altro medico), in attesa della prossima informatizzazione della Nota 100 sul Sistema TS. In conclusione, quindi, la Nota Aifa 100 con le successive modifiche ha ampliato la prescrivibilità di alcune classi di farmaci per la cura del DMT2 ai Mmg ed a specialisti del Ssn, in armonia con le attuali Linee Guida, con la speranza di trattare sempre al meglio i pazienti affetti da questa malattia cronica non solo nell'aspetto del controllo glicemico ma anche in quello "organo-protettivo" (in particolare cardio- e nefro-protettivo), migliorando di conseguenza la qualità e l'aspettativa di vita.

• <https://www.aifa.gov.it/nota-100>
 • Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. <https://snlg.iss.it/?cat=6>.