

Antonio Frittella,^{1,4} Antonio Lalli,^{2,5} Francesca Futura Bernardi,^{3,6}

¹Dirigente Farmacista Dipartimento Farmaceutico ASL Napoli 1 Centro.

²Dirigente Farmacista UO Farmacia Ospedale Madonna del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli.

³Dirigente Farmacista UOSD Farmacia A.O.U. Luigi Vanvitelli, Napoli.

⁴Referente Nazionale SIFO Società scientifiche nazionali, internazionali e no profit.

⁵Coordinatore Nazionale SIFO ASC Terapia del dolore.

⁶Coordinatore Nazionale SIFO ASC Malattie Autoimmuni.

Nota AIFA 100: prescrivibilità degli inibitori SGLT-2, degli antagonisti recettoriali del GLP-1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito di tipo 2

ISTITUZIONE DELLA NOTA AIFA 100

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con la determina n.19 del 25 gennaio 2022 ha adottato la Nota AIFA 100 per disciplinare la prescrizione a carico del SSN degli inibitori del SGLT-2, degli antagonisti recettoriali del GLP-1, degli inibitori del DPP4 e le loro associazioni nel trattamento del diabete mellito di tipo 2. (Tabella A)

Con l'introduzione della Nota 100, la classificazione dei farmaci utilizzati nella terapia del diabete mellito tipo 2 in base ai rispettivi regimi di fornitura subisce le seguenti modifiche:

- la prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;
- la prescrizione delle associazioni di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i con altri principi attivi non in Nota (ad esempio metformina o insulina) passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;
- la prescrizione delle associazioni di SGLT2i e DPP4i rimane in A/RRL (compilazione a carico di centri ospedalieri o specialisti internista, endocrinologo, geriatra). (Tabella B)

Tabella A. Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA 100

| INIBITORI SGLT2 (trasportatori sodio-glucosio tipo 2) | AGONISTI RECETTORIALI GLP1 (glucagon-like peptide 1) | INIBITORI DPP4 (di-peptidil-peptidasi IV) | ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE | |
|--|---|--|------------------------------|--|
| canagliflozin | dulaglutide | alogliptin | canagliflozin/metformina | degludec/liraglutide |
| dapagliflozin | exenatide | linagliptin | dapagliflozin/metformina | glargine/lixisenatide |
| empagliflozin | exenatide LAR • liraglutide | saxagliptin | empagliflozin/ metformina | alogliptin/metformina alogliptin/pioglitazone |
| ertugliflozin | lixisenatide | sitagliptin | empagliflozin/linagliptin | linagliptin/metformina |
| | semaglutide | vildagliptin | ertugliflozin/ metformina | saxagliptin/metformina |
| | | | ertugliflozin/sitagliptin | sitagliptin/metformina |
| | | | saxagliptin/dapagliflozin | vildagliptin/metformina |

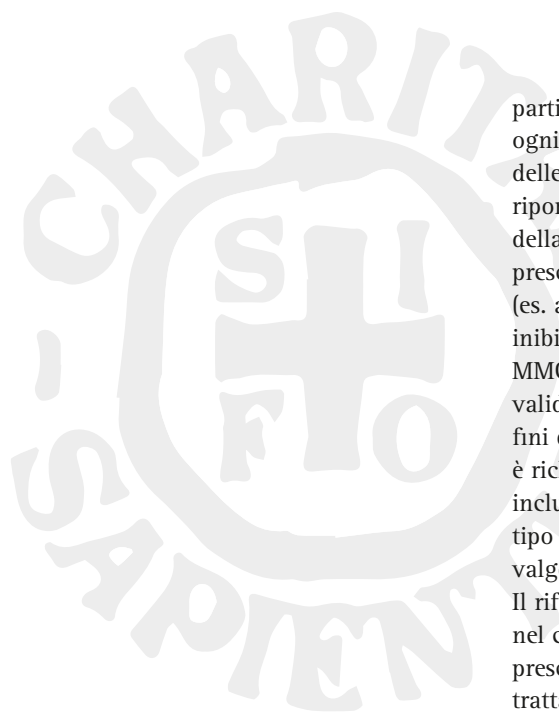
Tabella B. NOTA AIFA 100 – Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2

| PRESCRITTORI | FARMACI | MODALITA' PRESCRITTIVE |
|--|--|-----------------------------------|
| Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle regioni* | Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in mono-terapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4) | passa da A/RRL a A/RR/Nota 100 PT |
| | Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in mono-terapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2) | passa da A/RRL a A/RR/Nota 100 PT |
| | Inibitori DPP4 (DPP4i) (in mono-terapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2) | passa da A/RRL a A/RR/Nota 100 PT |
| Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito. | Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici) | rimane in A/RRL/Nota100 PT |

*può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema TS per la Scheda di valutazione e prescrizione.

Con l'istituzione della Nota 100, sia nel caso di prima prescrizione (avvio del trattamento) che di rinnovo o modifica della prescrizione di uno dei farmaci in Nota, la scheda di valutazione e prescrizione potrà essere redatta sia da parte di un medico specialista che opera in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito (come avvenuto finora), sia da parte di qualsiasi altro specialista del SSN (ad esempio, cardiologi e nefrologi che hanno in carico i pazienti per il trattamento delle principali complicanze), sia da parte del medico di medicina generale (MMG). Sia nel caso di prima prescrizione che di rinnovo o modifica della prescrizione, è necessario eseguire una visita medica e alcuni esami di laboratorio (emoglobina glicata, creatinina plasmatica per il calcolo della VFG, eventualmente dosaggio dell'albuminuria). Si tratta di esami considerati routinari nel monitoraggio del paziente con diabete e non è richiesto che vengano effettuati con una frequenza maggiore rispetto ai programmi di gestione della patologia. L'introduzione della Nota 100 consente il superamento di tutti i piani terapeutici (PT) redatti fino alla sua istituzione dal solo specialista "diabetologo" per la prescrizione dei farmaci a carico SSN inclusi in Nota.

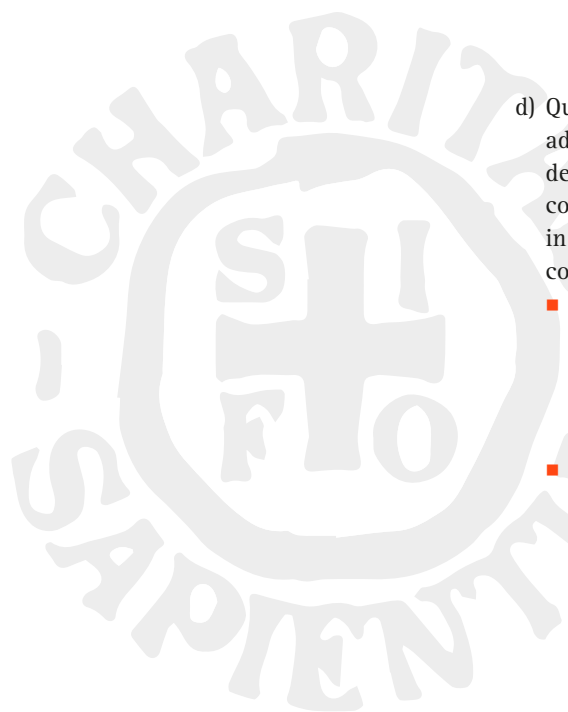
Per poter effettuare una prescrizione, il medico (sia esso specialista "diabetologo" o altro specialista SSN o MMG) deve compilare la scheda di prescrizione allegata alla Nota. Nel caso di prima prescrizione (avvio del trattamento) deve essere compilata una scheda di valutazione e prima prescrizione, la cui validità massima è di 6 mesi. Nel caso di rinnovo della prescrizione (paziente già in trattamento con uno dei farmaci in Nota) deve essere compilata una scheda di rinnovo della prescrizione, la cui validità è al massimo di 12 mesi. Al momento, la scheda di prescrizione è in formato cartaceo (pdf editabile) ma è prevista la sua informatizzazione, con accesso mediante il sistema tessera sanitaria. Uno dei criteri cardine della Nota prevede che la prescrizione delle tre categorie di farmaci in Nota 100 possa avvenire qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o in associazione) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo di HbA1c. Si ribadisce, pertanto, il ruolo della metformina come farmaco di prima scelta in tutti i pazienti e di considerare la prescrizione di un secondo farmaco (anche nei pazienti in prevenzione secondaria cardiovascolare) solo se l'HbA1c non è a target. La Nota 100 stabilisce i criteri di rimborsabilità SSN e fornisce indicazioni preferenziali di utilizzo tra le tre categorie di farmaci sulla base delle caratteristiche del paziente, e in



particolare in presenza di malattia cardiovascolare e malattia renale cronica. In ogni caso, la prescrizione a carico SSN deve sempre avvenire anche nel rispetto delle indicazioni registrate, delle controindicazioni e precauzioni d'impiego riportate nelle schede tecniche di ciascun medicinale. Anche con l'introduzione della Nota 100, rimane di esclusiva competenza del medico "diabetologo" la prescrizione delle associazioni precostituite o estemporanee tra farmaci in Nota (es. associazione di un inibitore del SGLT2 con un inibitore del DPP4 o di un inibitore del SGLT2 con un agonista recettoriale del GLP1). In questo caso, il MMG potrà effettuare la prescrizione mediante ricetta soltanto nel periodo di validità della scheda di prescrizione redatta dallo specialista "diabetologo". Ai fini della rimborsabilità a carico SSN, la prescrizione dei farmaci con Nota 100 è richiesta solo per l'indicazione diabete tipo 2. In alcuni casi, i principi attivi inclusi nella Nota 100 sono rimborsati, oltre che per la terapia del diabete mellito tipo 2, anche per altre indicazioni (es. scompenso cardiaco); per queste indicazioni valgono le modalità prescrittive ed i regimi di fornitura specificamente stabiliti. Il riferimento in ricetta alla Nota 100 va riportato obbligatoriamente soltanto nel caso di prescrizione per l'indicazione diabete mellito tipo 2. La scheda di prescrizione rappresenta il documento che consente la gestione integrata del trattamento con farmaci in Nota 100 della persona con diabete mellito tipo 2. Una volta che la Nota sarà informatizzata, i medici avranno la possibilità di interrogare direttamente il Sistema Tessera Sanitaria per conoscere ed eventualmente modificare/rinnovare lo schema terapeutico del paziente. Nell'attuale fase temporanea di modalità cartacea, il medico prescrittore deve consegnare al paziente almeno una copia della scheda di prescrizione (da esibire al MMG nel caso in cui il prescrittore sia un altro medico). Una copia della scheda di prescrizione, cartacea o pdf, deve essere conservata dal prescrittore.

Indicazioni per la prescrivibilità a carico del SSN

- a) La modifica dello stile di vita (terapia medica nutrizionale – dieta, attività fisica, astensione dal fumo) rappresenta il primo step nel trattamento del diabete, a qualsiasi età e in qualsiasi condizione clinica, quale intervento irrinunciabile nella strategia terapeutica generale. L'entità del beneficio di tale intervento è almeno sovrapponibile all'effetto di un primo trattamento farmacologico ed è privo di eventi avversi.
- b) Se la modifica dello stile di vita non risulta sufficiente (dopo almeno 3 mesi) rispetto all'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c (vedi punto C), il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2 è la metformina, salvo controindicazioni o intolleranza.
 - La tollerabilità gastrointestinale della metformina può essere migliorata dalla titolazione graduale nelle prime settimane di trattamento e dall'assunzione post-prandiale (<5% dei pazienti sospende per intolleranza).
 - Nel caso in cui la metformina risulti controindicata o non tollerata, possono essere utilizzati in monoterapia tutti gli altri farmaci. La scelta del farmaco da utilizzare dovrà tener conto delle caratteristiche del paziente (fattori di rischio e comorbidità) e delle indicazioni e controindicazioni contenute in scheda tecnica.
- c) Sebbene individualizzabile, l'obiettivo di emoglobina glicata (HbA1c) nel paziente trattato con farmaci non associati a ipoglicemia è generalmente al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%), valore che consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari e la mortalità. Un controllo più intensivo con valori al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico. In caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia è, invece, opportuno mantenere l'HbA1c a livelli relativamente più elevati, fino a 58 mmol/mol (7.5%).



d) Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c oppure nel caso in cui sia considerata necessaria la sostituzione di uno dei trattamenti associati anche in presenza di valori di HbA1c compresi nei target individuali, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione, in particolare con:

- Un inibitore del SGLT2* o un agonista recettoriale del GLP1* (entrambi quando non controindicati e ben tollerati) dovrebbero essere considerati preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 1. Paziente in prevenzione CV secondaria;
 2. Paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato;
- Un inibitore del SGLT2* (quando non controindicato e ben tollerato) dovrebbe essere considerato preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 3. Paziente con malattia renale cronica (presenza di VFG <60 mL/min e/o di albuminuria micro o macro)**
 4. Paziente con scompenso cardiaco.

* per i principi attivi per i quali esiste una dimostrazione di un beneficio clinico su tali parametri.

** nel rispetto degli RCP dei singoli farmaci.

Nei pazienti di cui ai punti 1, 2, 3 e 4 gli inibitori del DPP4 dovrebbero essere considerati soprattutto quando i farmaci raccomandati siano controindicati/non tollerati (ad es. VFG <30 mL/min o soggetto anziano).

■ Nel paziente senza malattia renale cronica, senza malattia cardiovascolare e non ad alto rischio per malattia cardiovascolare, non sono attualmente disponibili evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo di una specifica classe di farmaci rispetto alle altre oggetto della Nota. In tali pazienti la scelta terapeutica deve tenere conto di diversi fattori quali le caratteristiche individuali del soggetto, il profilo di tollerabilità del farmaco, l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo.

Per prevenzione CV secondaria si intende presenza o anamnesi positiva per:

- malattia cardiovascolare: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica;
- malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea;
- arteriopatia periferica sintomatica.
- Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnestica, si intende:
 - presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);
 - presenza di danno in un organo target;
 - presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

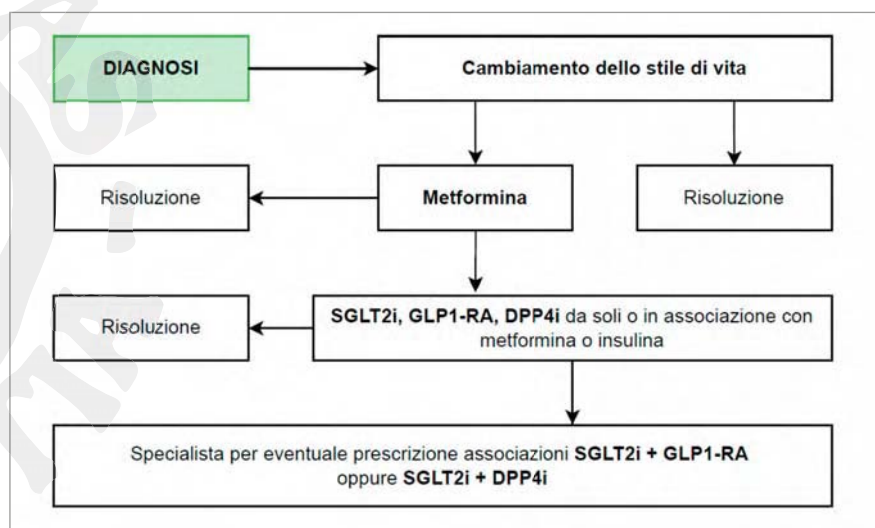
Per malattia renale cronica si intende:

- VFG inferiore a 60 mL/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro).

e) Gli inibitori del SGLT2, gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del DPP4 possono essere associati alla terapia insulinica, che rappresenta una opzione terapeutica in tutte le fasi del diabete mellito di tipo 2 e rappresenta, inoltre, l'opzione di scelta per il trattamento dell'emergenza glicemica, secondo le indicazioni autorizzate e quanto riportato al precedente punto D.

f) Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa che andrà effettuata tenendo conto delle caratteristiche dei singoli pazienti e delle considerazioni generali riportate nella Nota.

Di seguito una flow-chart decisionale:



1. Considerazioni generali

La presa in carico della persona con diabete comporta non soltanto la prescrizione della terapia farmacologica ma anche la promozione dello stile di vita (dieta adeguata, attività fisica, astensione dal fumo), l'educazione all'autogestione domiciliare, la valutazione clinica periodica e la prevenzione delle complicanze acute e croniche. La valutazione clinica e/o strumentale delle complicanze croniche nel diabete tipo 2 deve essere richiesta o effettuata con periodicità al massimo annuale.¹ È, inoltre, indispensabile che il paziente sia inserito in un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale con gestione integrata tra servizio di diabetologia e medicina generale.

Emoglobina glicata (HbA1c)

Al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche, in tutte le persone con diabete, la glicemia e l'emoglobina glicata devono essere mantenute entro livelli appropriati per la specifica condizione clinica.²

L'HbA1c è il parametro principale per la valutazione del controllo glicemico in quanto rappresenta la misura utilizzata negli studi clinici per dimostrare i benefici del trattamento. La valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente con diabete. Nel paziente in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, la valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata ogni 3 mesi. Tra le possibili situazioni interferenti con l'attendibilità del dosaggio dell'emoglobina glicata occorre considerare emoglobinopatie, anemia, recente trasfusione, recente emorragia, marcata ipertrigliceridemia, alcolismo, etc. L'automonitoraggio domiciliare della glicemia capillare fornisce informazioni complementari all'emoglobina glicata. La frequenza di determinazione e gli obiettivi della glicemia capillare devono essere individualizzati dal medico, tenendo conto dello schema terapeutico e delle caratteristiche del paziente.

Una recente revisione sistematica con *network* metanalisi ha valutato l'efficacia di agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e inibitori del SGLT2 somministrati in *add-on* alla metformina nel ridurre i livelli di HbA1c in pazienti adulti con diabete mellito tipo 2. In media i pazienti inclusi negli studi considerati partivano da livelli di HbA1c intorno a 8.0%. Indicativamente, si osservava una

riduzione media dei livelli di HbA1c nell'ordine (in valori assoluti) dello 0.4-0.8% con gli inibitori del SGLT2, 0.5-0.6% con gli inibitori del DPP4 e 0.5-1.5% con gli agonisti recettoriali del GLP1. In generale gli agonisti recettoriali del GLP1 a lunga durata d'azione hanno prodotto una riduzione più consistente rispetto alle altre alternative, ad eccezione della terapia insulinica.³

Ruolo della metformina

La metformina è stato il primo farmaco ipoglicemizzante ad aver dimostrato un'efficacia nel ridurre il rischio di morte per cause cardiovascolari in pazienti in sovrappeso o obesi e ciò ha portato a raccomandarne l'impiego come farmaco di prima linea in tutti i pazienti con diabete di tipo 2. Negli studi che hanno dimostrato il beneficio di altre classi di farmaci in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti che avevano o meno una storia di eventi pregressi, il loro utilizzo è avvenuto in *add-on* alla terapia in corso che includeva metformina nella maggior parte dei casi. Dal momento che in questi studi sono stati arruolati solo pazienti con HbA1c >7.0% (o, in pochi casi, >6.5%), non è possibile affermare con certezza che i risultati siano generalizzabili anche al di sotto di tali valori. Nel rispetto delle indicazioni registrate, in ogni caso, la prescrizione a carico del SSN di un secondo farmaco con dimostrato beneficio clinico è da considerare (anche nei pazienti in prevenzione secondaria) solo se l'HbA1c non è a target. Nella scelta del farmaco da associare o da sostituire alla metformina si dovrà tenere conto di diversi fattori quali l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo o, ancora, il rischio legato alle eventuali ipoglicemie.⁴ Un aspetto rilevante è rappresentato dalla valutazione del profilo di tollerabilità dei diversi farmaci. Ciascuna classe di farmaci presenta, infatti, controindicazioni o precauzioni d'impiego che devono essere attentamente valutate prima della prescrizione. Oltre a questo, va tenuto presente che in alcune categorie di pazienti, come ad esempio gli anziani (>75 anni), sono generalmente disponibili, con la parziale eccezione degli inibitori del

Tabella C. Potenziali rischi dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (modificato da Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018 e aggiornato in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

| | Acarbiosio | DPP4i | GLP1-RA | Insulina umana/analoghi dell' insulina | Metformina | Pioglitazone | SGLT2i | SU/repaglinide |
|-------------------------------------|------------|------------------|------------------|--|------------|--------------|------------------|----------------|
| Interazione con altri farmaci | - | - | - | - | - | + | - | ++ |
| Ipoglicemie | - | - | - | ++ | - | - | - | +++ |
| Aumento di peso | - | - | - | ++ | - | ++ | - | + |
| Disturbi gastrointestinali | +++ | - | ++ | - | ++ | - | - | - |
| Pancreatiti acute | - | + | +/- | - | - | - | - | - |
| Fratture ossee | - | - | - | - | - | +++ | +/- ^a | - |
| Deplezione di volume/disidratazione | - | - | +/- | - | - | - | + | - |
| Ritenzione idrica/edemi | - | - | - | - | - | ++ | - | - |
| Scompenso cardiaco | - | +/- ^b | - | - | - | ++ | - | + |
| Infezioni genito-urinarie | - | - | - | - | - | - | + | - |
| Chetoacidosi | - | - | - | - | - | - | + | - |
| Retinopatia diabetica | - | - | +/- ^c | - | - | + | - | - |
| Amputazioni arti inferiori | - | - | - | - | - | - | +/- ^a | - |
| Fascite necrotizzante del perineo | - | - | - | - | - | - | + | - |

DPP4i=inibitori del DPP4; GLP1-RA=agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i=inibitori del SGLT2; SU=sulfaniluree; ^asegnalato per canagliflozin; ^bsegnalato per saxagliptin; ^csegnalato per semaglutide

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1627797/Nota_AIFA_100.pdf ("data ultima consultazione 14/07/2022")

DPP4, pochi dati di efficacia e sicurezza. Infine, in ogni caso, a parità di rapporto beneficio/rischio nel singolo paziente, nella scelta del farmaco dovrebbe essere considerata l'opzione terapeutica economicamente più vantaggiosa. Nella tabella A sono riportati alcuni dei potenziali rischi degli stessi farmaci.

Benefici cardiovascolari di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Diversi studi clinici randomizzati⁵⁻⁷ hanno dimostrato per gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1 rilevanti benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o multipli fattori di rischio. Per gli inibitori del SGLT2 è stato dimostrato un effetto maggiore sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0.68, 95%IC 0.63-0.73; NNT 71 in un follow-up di circa 3 anni) con un probabile "effetto di classe". Nell'ambito degli agonisti recettoriali del GLP1 gli effetti cardiovascolari sono più evidenti (e riconosciuti nell'indicazione approvata) per alcuni principi attivi (dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide sc e orale). Per questa categoria di farmaci l'effetto sembra essere più rilevante sulla riduzione dell'ictus (HR 0.84 95%IC 0.76-0.93; NNT 209 in un follow-up di circa 3 anni) rispetto agli altri eventi CV. I benefici clinici ottenuti con gli inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1 appaiono indipendenti dai livelli di emoglobina glicata di partenza e risultano maggiori nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata.

Benefici renali di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

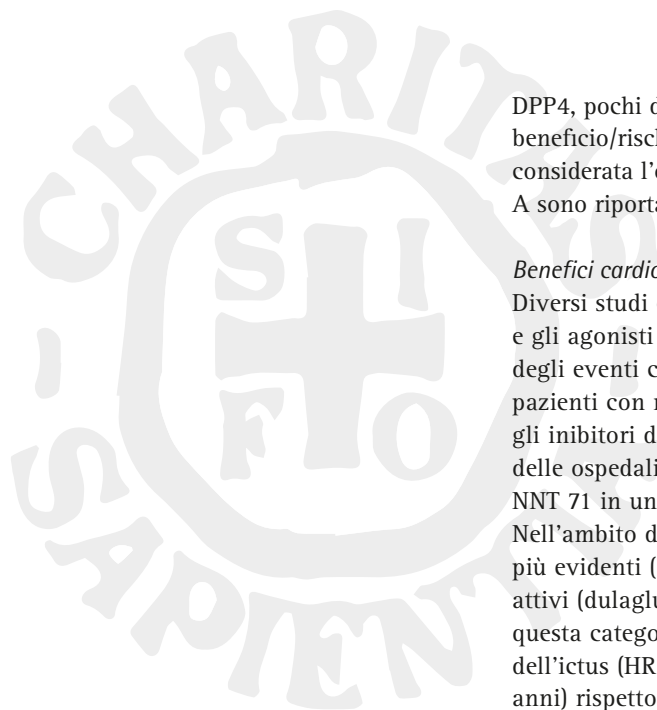
Consistenti evidenze⁷⁻⁹ documentano un beneficio degli inibitori del SGLT2 e, in minor misura, degli agonisti recettoriali del GLP1 sulla progressione del danno renale. Tali evidenze sono basate su endpoint secondari compositi clinici (quali la mortalità per cause renali o la necessità di terapia sostitutiva renale) e non clinici (quali il raddoppio dei livelli di creatinemia o la riduzione di una percentuale variabile di VFG o la comparsa/progressione di albuminuria). Solo per canagliflozin e dapagliflozin sono stati condotti studi specifici¹⁰⁻¹¹ che hanno dimostrato primariamente un beneficio nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti macroalbuminurici e con VFG iniziale ridotta (valori iniziali compresi tra 89 e 30 mL/min per canagliflozin e tra 75 e 25 mL/min per dapagliflozin): per l'endpoint composito renale HR 0.70, 95%IC 0.59-0.82 con canagliflozin e HR 0.64, 95%IC 0.52-0.79 con dapagliflozin.

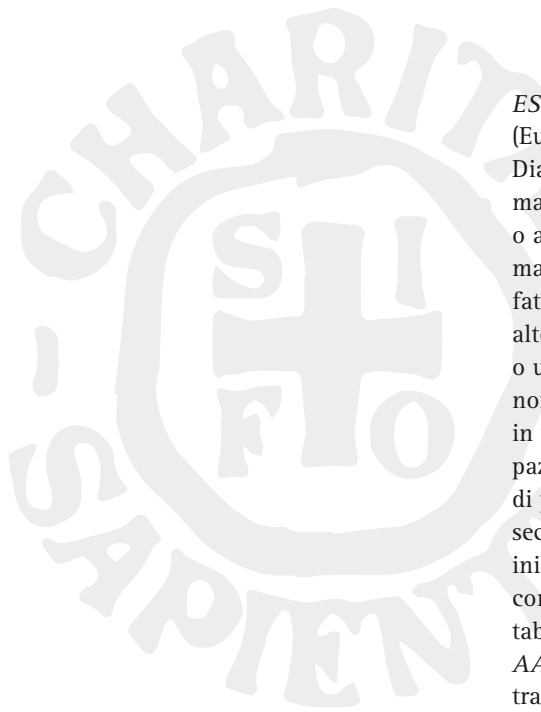
Inibitori del DPP4

Per quanto riguarda la classe degli inibitori del DPP4 i risultati degli studi clinici randomizzati¹² non indicano alcun beneficio sugli esiti cardiovascolari (per saxagliptin è stato osservato addirittura un maggior rischio di scompenso cardiaco, RR 1.22 95%IC 1.03-1.44) e nessun ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale. Per tali ragioni, gli inibitori del DPP4 dovrebbero rappresentare farmaci di seconda scelta nei soggetti con malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Da tenere comunque in considerazione il buon profilo di tollerabilità, la maneggevolezza e la semplicità d'uso ampiamente dimostrata da questi farmaci.

3. Raccomandazioni delle principali Linee Guida nazionali e internazionali

Le indicazioni riportate di seguito sono utili per un ulteriore approfondimento sul ruolo delle diverse classi di farmaci. Si precisa tuttavia che la Nota AIFA 100 tiene necessariamente conto, oltre che delle raccomandazioni generali emergenti dalle linee guida, anche delle indicazioni attualmente autorizzate dall'EMA per i singoli farmaci.





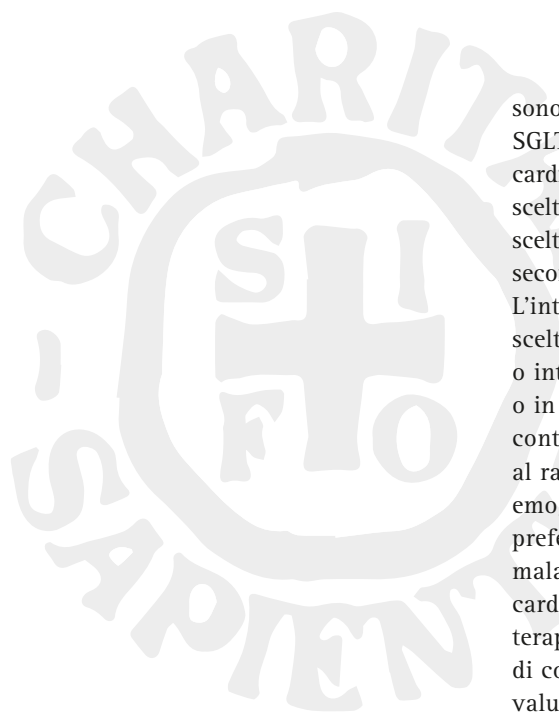
ESC/EASD 2019. Le più recenti linee guida¹³ delle società europee ESC/EASD (European Society of Cardiology e European Association for the Study of Diabetes) differenziano due tipologie di pazienti con diabete tipo 2: pazienti con malattia cardiovascolare accertata (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) o a rischio alto/molto alto (per danno d'organo o multipli fattori di rischio) di malattia cardiovascolare e pazienti a rischio moderato, senza malattia o altri fattori di rischio cardiovascolare. Nel paziente con ASCVD o a rischio alto/molto alto viene raccomandato il trattamento con un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP1 in ogni caso, sia che si tratti di un paziente non ancora trattato con farmaci antidiabetici, sia che si tratti di paziente già in trattamento con metformina, e indipendentemente dai livelli di HbA1c. Nel paziente a rischio cardiovascolare moderato, la metformina rimane il trattamento di prima scelta a cui aggiungere, in caso di fallimento del target di HbA1c, un secondo farmaco a scelta tra inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone. Per la scelta del trattamento vengono presi in considerazione l'età ≥ 50 anni, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, il tabagismo e la durata del diabete.

AACE/ACE 2020. Nel 2020 è stato pubblicato un *Consensus Statement*¹⁴ per il trattamento integrato del diabete tipo 2 delle società americane di endocrinologia (American Association of Clinical Endocrinologists e American College of Endocrinology). Viene raccomandato, indipendentemente dal controllo glicemico e fin dalla prima linea, l'utilizzo di un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP1 con dimostrato beneficio clinico nel caso di ASCVD o alto rischio di malattia cardiovascolare, insufficienza renale cronica (stadio 3-4), scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione.

KDIGO 2020. Nelle linee guida¹⁵ del *Kidney Disease Improving Global Outcomes* viene raccomandato di utilizzare come prima linea la terapia di combinazione metformina e inibitore del SGLT2 nel paziente con diabete mellito e malattia renale cronica (VFG compreso tra 60 e 30 mL/min e/o presenza di albuminuria); se necessario un ulteriore farmaco per raggiungere il target glicemico può essere aggiunta un'altra opzione, con preferenza per gli agonisti recettoriali del GLP1 a lunga durata d'azione.

ADA 2021. Già nel 2020 gli Standards of medical care dell'ADA (American Diabetes Association) hanno introdotto la novità di utilizzare gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del SGLT2 nei pazienti con ASCVD o multipli fattori di rischio per ASCVD, scompenso cardiaco e malattia renale cronica. L'utilizzo deve essere considerato in questi pazienti indipendentemente dai livelli basali di HbA1c, dal target di HbA1c e dall'uso di metformina (sebbene questa rimanga la terapia di prima linea per tutti i pazienti). Nell'aggiornamento del 2021,¹⁶ viene ulteriormente differenziata la raccomandazione in base alla quale le due classi di farmaci sopra citate sono opzioni alternative nella malattia cardiovascolare accertata o in presenza di multipli fattori di rischio, mentre nello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione o nella malattia renale cronica sono raccomandati in prima battuta gli inibitori del SGLT2. Come fattori di rischio cardiovascolare sono individuati l'età ≥ 55 aa con ipertrofia ventricolare sinistra o stenosi coronarica, carotidea o delle arterie periferiche $>50\%$.

AMD/SID 2021. Le recenti raccomandazioni² delle due società scientifiche nazionali identificano 3 categorie di pazienti con diabete tipo 2: (1) pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari, (2) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari ma senza scompenso cardiaco e (3) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari e scompenso cardiaco. Per i primi, sono raccomandati: come farmaco di prima scelta per la terapia iniziale la metformina e, di seconda scelta, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; per la seconda categoria di pazienti,



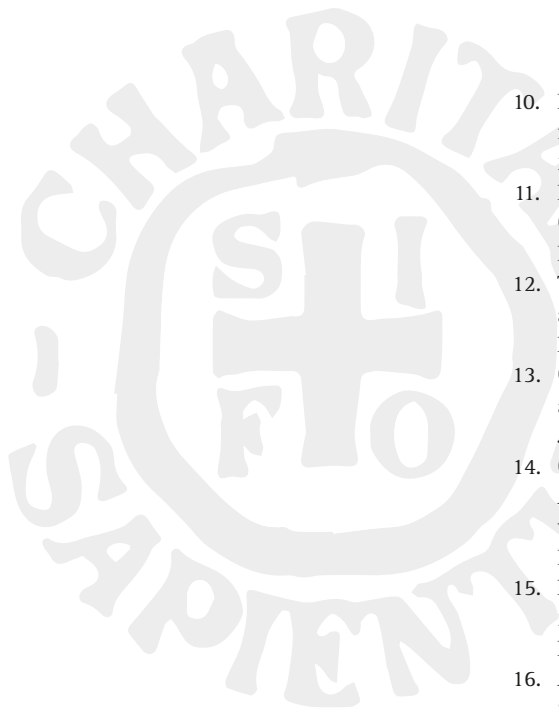
sono raccomandati come farmaci di prima scelta la metformina, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; infine, per i pazienti con scompenso cardiaco solo gli inibitori del SGLT2 sono raccomandati come farmaci di prima scelta, mentre la metformina e gli agonisti recettoriali del GLP1 sono di seconda scelta. Gli inibitori del DPP4 sono equiparati ad altre classi come farmaci di seconda o terza scelta.

L'introduzione della Nota 100 conferma la metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete mellito tipo 2, salvo controindicazioni o intolleranza. La prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i (in associazione o in sostituzione di altri farmaci) è prevista qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o in associazione) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di emoglobina glicata (HbA1c). La Nota 100 fornisce, inoltre, indicazioni preferenziali di utilizzo tra SGLT2i, GLP1-RA e DPP4i nel paziente con malattia cardiovascolare o malattia renale cronica o ad alto rischio di malattia cardiovascolare. La Nota 100 consente al MMG di prescrivere le opportune terapie necessarie a gestire il trattamento del diabete, anche in una fase di controllo non ottimale, e di considerare la necessità di una eventuale valutazione da parte dello specialista.

Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono una prescrizione specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa di competenza dei Centri dedicati al trattamento del diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD)- Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018, <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>
2. 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>
3. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-86. doi: 10.7326/M20-0864
4. The International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 385-96. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2
5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573, doi: 10.1136/bmj.m4573
6. Zhu J, Xiaoxia Y, Zheng Y et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 192-205. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30422-X
7. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 776-85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
8. Neuen L, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 845-54. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6
9. Cherney DZI, Dagogo-Jack S, McGuire DK et al. on the behalf of the VERTIS CV Investigators. Kidney outcomes using a sustained $\geq 40\%$ decline in eGFR: a meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials. *Clin Cardiol* 2021; 44: 1139-43. doi: 10.1002/clc.23665 doi:10.1056/NEJMoa1811744



10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
11. Heerspink HJL, Stafansson BV, Correa-Rotter R et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-46.
12. Taylor OM, Lam C. The effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on macrovascular and microvascular complications of diabetes mellitus: a systematic review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2020;25:100596. doi: 10.1016/j.curtheres.2020.100596
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020; 41: 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
14. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm- 2020 executive summary. *Endocrine Practice* 2020; 26: 107-39.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for diabetes management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2020; 98: S1-S115.
16. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (suppl.1): S111-S124. doi.org/10.2337/dc21-S00