

Gli scenari della nota AIFA 100: nuove opportunità e sfide

Fabio Lucio **Albini**

*Coordinatore della Sezione Lombardia della SIIA, Milano;
Responsabile Scientifico Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio*

BACKGROUND

Prevalenza del diabete

Fonti di dati epidemiologici nazionali (1-3) indicano che il 5,7% della popolazione nazionale è affetta da diabete, pari a più di 3,5 milioni di persone. Sommando l'invecchiamento della popolazione, l'aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da diabete (Figura 1) e l'anticipazione della diagnosi, in trent'anni la diffusione del diabete è raddoppiata (coinvolgeva il 2,9% della popolazione nel 1980). Si tratta comunque di dati un pò sottostimati rispetto al mondo reale, considerando che parecchi prediabetici vengono sottoposti raramente alla determinazione di Emoglobina-Glicata (HbA1c) e che la semplice prima diagnosi di diabete mellito (2 misurazioni di glicemie consecutive con valori maggiori di 126 mg/dl o determinazione di HbA1c maggiori di 6.0%) è spesso per lungo tempo scotomizzata da molti medici curanti.

Copatologie cardio-nefro-metaboliche associate

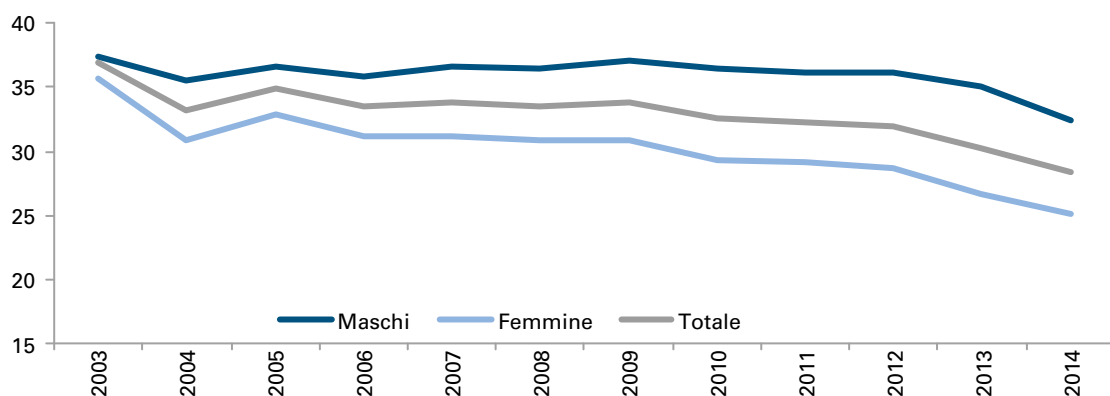
Il diabete di tipo II (DM2) si presenta molto spesso in soggetti affetti anche da altre co-patologie come l'ipertensione arteriosa, dislipidemia, sovrappeso/obesità, riduzione della funzione rena-

le, cardiovasculopatie ischemiche, accentuandone ulteriormente il profilo di Rischio Cardiovascolare (RCV). Ricordiamo che quest'ultimo è già considerato "alto" dalle linee Guida ESC/EAS 2019 nei soggetti con DM2 senza danni d'organo correlati, se in concomitanza ad un altro fattore di RCV o presente da almeno 10 anni; ed è considerato "altissimo" in presenza di un danno d'organo correlato o malattia presente da più di 20 anni. La vasta schiera di pazienti con DM2 è prevalentemente a RCV alto o altissimo, presentando aggiuntivamente frequenti patologie cardio-nefro-metaboliche co-associate; questo rende tale popolazione meritevole di strategie sinergiche e individualizzate di Protezione CV globale.

Complessità della presa in cura

Pertanto la gestione del soggetto diabetico, comporta un impegno clinico nella fase di definizione del RCV (ricerca danni d'organo), in quella di definizione dei target terapeutici (HbA1c, LDL, Target Pressori e di BMI), e in quella del fondamentale Follow-Up long-life. Tutto ciò pone il medico (sia diabetologo, che soprattutto MMG) di fronte ad impegnativi percorsi diagnostico-tera-

Evoluzione della mortalità per diabete in Italia. Anni 2003-2014, tassi standardizzati per 100.000 residenti



Fonte: Istat, Indagine sui Decessi e le cause di morte

Fig.1

peutici, che richiedono un sguardo tipicamente internistico, non sempre sviluppato nella pratica territoriale. È però esperienza degli ultimi anni che anche gruppi consistenti di MMG, selezionati e sottoposti ad opportuna formazione, hanno dimostrato di poter competentemente prendere in cura anche queste tipologie di pazienti complessi ("MasterCourse SIIA-2019" 42 Diplomatici, "Accademia di alta formazione Clinica per Medici del territorio-2022" 72 diplomandi nella sola Lombardia), lasciando ai centri diabetologici le situazioni di comprovato scompenso metabolico, i casi clinici molto impegnativi e tutte le gestioni di diabetici a somministrazioni insuliniche multiple.

Ai MMG, che in genere seguono quasi tutti i loro pazienti con DM2, avendone circa il 60% in co-gestione con gli ambulatori di diabetologia, era finora preclusa la prescrizione di tre categorie di moderni e preziosi farmaci per il trattamento del DM2 e delle sue complicanze:

- 1) **inibitori del DPP4 (DPP4i):** buoni antidiabetici, associabili alle altre classi, maneggevoli e neutri sulla funzionalità renale;
- 2) **inibitori del SGLT2 (SGT2i):** nati come antidiabetici ma molto efficaci nella protezione renale e cardiovascolare, nonché nello scompenso cardiaco e con dati preliminari interessanti anche per l'ipertensione arteriosa;
- 3) **agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA):** sia iniettabili che per os, efficaci antidiabetici con azione "protettiva" degli individui ad Alto RCV, favorevoli la riduzione del peso corporeo ove in eccesso e neutri sulla funzione renale.

Queste classi farmacologiche possono da ora essere opportunamente utilizzate anche dai MMG, grazie alla nota 100; e due di queste (SGLT2i e GLP1-RA), curano il diabete, influenzano molto positivamente e trasversalmente le frequenti copatologie associate, migliorandone gli outcomes di mortalità e morbilità correlate. Una sorta di impalcatura trasversale a protezione delle patologie Cardio-Nefro Metaboliche nel loro insieme.

Le novità introdotte con la nota 100 e le prospettive cliniche attuali e future

Oggi, con la Nota 100 dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/nota-100>), pubblicata il 26 gennaio 2022, si estende finalmente a diverse figure mediche, inclusi i MMG, la possibilità di prescrivere un trattamento con una di queste categorie di farmaci (da soli o in terapia di associazione) nei pazienti adulti con DM2 in controllo glicemico inadeguato (HbA1c >7.0% oppure >6.5% nei soggetti ad altissimo RCV o con patologia cardio-renale). Infatti, viene prevista la prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA o DPP4i quando uno schema terapeutico contenente metformina da sola o in associazione non consenta il raggiungimento e mantenimento dell'obiettivo individuale di HbA1c oppure il paziente non sopporti la terapia con metformina per controindicazione o intolleranza.

Pertanto, la prima prescrizione e i successivi rinnovi potranno essere compilati sia dallo Specialista diabetologo, da altri Specialisti del SSN (principalmente cardiologi, nefrologi, geriatri ed internisti) ma anche da MMG competenti per adeguata formazione (Figura 2).

"Questa Nota - riporta L'AIFA nel Comunicato stampa n. 683 - consentirà di offrire il miglior trattamento possibile a tutti i pazienti con DM2, non più basato sulla mera correzione della glicemia, ma sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari e renali che rappresentano le importanti criticità di questa patologia. Recenti studi hanno infatti dimostrato che i farmaci delle classi SGLT2i e GLP1-RA hanno effetti "protettivi" in questi soggetti a RCV elevato, particolarmente per le malattie CV (infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco) e per le nefropatie (rallentamento della loro progressione)".

Le Evidenze

I benefici cardiovascolari e renali di SGT2i e GLP1-RA sono stati confermati da numerose e solide evidenze cliniche. Per esempio, Palmer et al (4), tramite una metanalisi di 764 trials, evidenziano che nei pazienti con diabete di tipo II, SGT2i e RA riducono gli eventi cardiovascolari e renali. Zhu e colleghi hanno analizzato 232 metanalisi per valutare il grado d'associazione tra farmaci antidiabetici e outcomes cardiovascolari, mostrando che sia SGT2i che GLP1-RA riducono il rischio di eventi cardiovascolari (5). Per quanto riguarda i benefici renali, evidenze cliniche dimostrano che gli inibitori del SGLT2 e, in minor misura, gli agonisti recettoriali del GLP1 hanno un'azione nefroprotettiva, ritardando la progressione del danno renale (6,7) (Figura 3).

Le Linee Guida

In allineamento alle linee guida delle società scientifiche del settore, come AMD/SID 2021, ESC-EASD 2019, ADA 2021, la nota fornisce indicazioni preferenziali di utilizzo di SGLT2i e GLP1-RA nel paziente diabetico con malattia cardiovascolare o malattia renale cronica. In sintesi, SGLT2i o GLP1-RA dovrebbero essere considerati come prima opzione terapeutica preferenzialmente nei seguenti quadri clinici: paziente con malattia aterosclerotica o con indicatori di rischio elevato, con scompenso cardiaco, o CKD, mentre un SGLT2i dovrebbe essere considerato preferenzialmente in caso di pazienti con malattia renale cronica (presenza di GFR <60ml/min e/o presenza di albuminuria) o in pazienti con scompenso cardiaco.

Necessità di formazione sul campo

Risultano ora necessarie attività di formazione e allineamento per poter accompagnare specialista e MMG nella miglior scelta terapeutica in un percorso diagnostico-terapeutico condiviso e ritagliato sul fenotipo di paziente, con un focus

sull'importanza della gestione integrata tra il servizio di diabetologia e la medicina di famiglia. Nell'ottica dell'importanza di un percorso di gestione moderna ed efficace delle cronicità è importante sottolineare che il paziente diabetico gestito in modalità integrata mostra outcome glicemici migliori rispetto alla monogestione. A questo fine, si rende opportuna l'organizzazione di Corsi di formazione per specialisti e per MMG da parte delle società di settore (SID, AMD, SIC, SIN, SIIA) insieme a scuole/accademie di formazione clinica sul territorio per auspicabili confronti e sinergie fra gli attori della medicina territoriale ed ospedaliera.

Prescrivibilità

Grazie al coinvolgimento del MMG, si genera quindi una nuova opportunità che consentirà un più rapido accesso alle nuove terapia per i pazienti diabetici e una semplificazione dei percorsi diagnostico terapeutici di presa in cura. D'altro canto, ogni cambiamento presuppone anche sfide da superare, come ad esempio: estendere le potenzialità delle medicina di famiglia, prendere in carico anche casi complessi di cronicità, verificare le possibilità di interazione tra MMG e specialisti, superare le frequenti difformità regionali. A tal proposito, si menziona l'ultima circolare 9318 dell'11/02/2022 della regione Lombardia che re-introduce la possibilità che tutti i farmaci antidiabetici previsti dalla nota AIFA 100 (SGLT2i, GLP1-

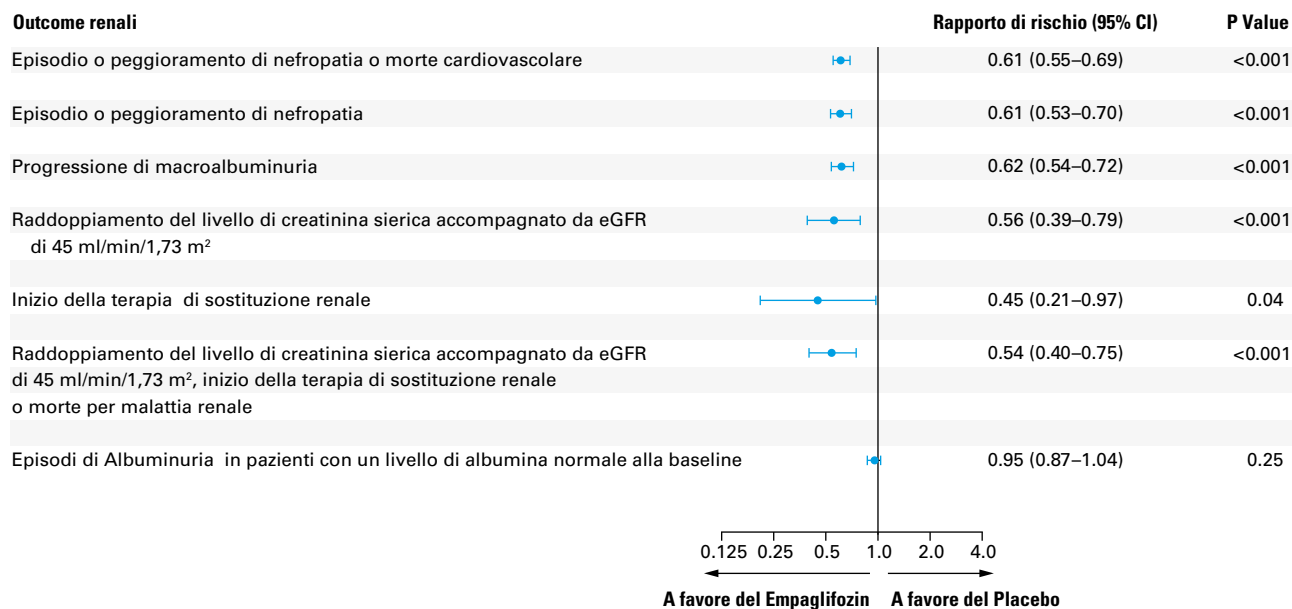
NOTA AIFA 100 - Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2

<p>Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA</p> <p>INIBITORI SGLT2 canagliflozin dapagliflozin empagliflozin ertugliflozin</p> <p>AGONISTI RECETTORIALI GLP1 dulaglutide exenatide exenatide LAR liraglutide lixisenatide semaglutide</p> <p>INIBITORI DPP4 alogliptin linagliptin saxagliptin sitagliptin vildagliptin</p> <p>ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE canagliflozin/metformina dapagliflozin/metformina empagliflozin/metformina empagliflozin/linagliptin ertugliflozin/ metformin a saxagliptin/dapagliflozin degludec/liraglutide glargine/lixisenatide alogliptin/metformina alogliptin/pioglitazone linagliptin/metformina saxagliptin/metformina sitagliptin/metformina vildagliptin/metformina</p>	<p>La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%).</p> <p>La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione (All.1) da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante.</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Prescrittori</th> <th>Farmaci</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni[^]</td> <td>Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)</td> </tr> <tr> <td>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</td> </tr> <tr> <td>Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</td> </tr> <tr> <td>Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito</td> <td>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)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[^]può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.</p>	Prescrittori	Farmaci	Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	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)
Prescrittori	Farmaci								
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)								
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)								
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)								
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)								

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

Fig. 2

Comparazione di rischio per 7 outcomes renali



Tutte le analisi mostrate sono state eseguite con l'uso della regressione di Cox in pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di empagliflozin o placebo. L'abbreviazione eGFR denota la velocità di filtrazione glomerulare stimata.

Tratto da: Wanner et al. *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes* N Engl J Med 2016; 375:323-334

Fig. 3

RA, DPP4i e le loro rispettive associazioni con altri principi attivi non in nota) possano essere prescritti anche dai MMG sia come inizio trattamento che in follow up.

Infine, si menziona che fino all'attivazione del nuovo piano terapeutico online sulla piattaforma regionale, a cui dovranno collegarsi i prescrittori, continueranno ad essere vigenti i precedenti piani terapeutici online o editabili.

In conclusione, considerando che la percentuale di pazienti diabetici che necessita di un livello terapeutico supplementare o alternativo alla metformina è molto alta, e ricade nelle indicazioni terapeutiche espresse in nota 100, si sottolinea ancora una volta l'urgenza di una accurata pianificazione per una gestione integrata diabetologi-MMG e un chiarimento delle modalità pratiche per poter attuare tutto ciò.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2020. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e 2 in Italia. aemmedi.it
2. Istat. Il diabete in Italia - Anni 2000-2016. www.istat.it
3. Cucinotta D, Alleva G, Buratta V, Burgio A, Caputo S, Cianfarani S. Italian Diabetes & Obesity Barometer Report; 2018. www.ibdo.it
4. 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
5. 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
6. Wanner et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2016; 375:323-334 DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
7. Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker SD; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1531-1533. doi: 10.1056/NEJMc2112411. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449179.