

Nota 100: le integrazioni e le precisazioni di AIFA

Agostino **Consoli**
DMSI e CAST, Università d'Annunzio di Chieti-Pescara

Come ampiamente noto, nel corso degli ultimi 15 anni la terapia del diabete mellito di tipo 2 si è "arricchita" di numerose molecole che continuano nel loro complesso ad essere paradossalmente definite "farmaci innovativi per il diabete", anche se alcune di esse sono ormai in scadenza di brevetto.

Questi farmaci appartengono alle classi dei DPP-IV inibitori (gliptine), degli SGLT2 inibitori (gliflozine) e degli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA). Nel corso degli anni i farmaci di queste classi hanno dimostrato una buona efficacia sul controllo glicemico, un eccellente profilo di sicurezza ed una ottima tollerabilità.

Relativamente poi agli SGLT2 inibitori ed ai GLP-1 RA, una imponente serie di dati ottenuti in trial di sicurezza cardiovascolare ha dimostrato la capacità di ridurre in maniera significativa il

rischio di eventi cardiovascolari e, nel caso degli SGLT2 inibitori, la presenza di un importante effetto protettivo sulla funzionalità renale e di una drastica riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Queste caratteristiche di efficacia, sicurezza, tollerabilità, insieme ai dati ampiamente significativi sulla protezione cardio-vasculo-renale, hanno fatto collocare questi farmaci, ed in particolare gli SGLT2 inibitori e i GLP-1 RA, ai primissimi posti nell'algoritmo terapeutico del diabete mellito di tipo 2 in tutte le linee guida relative al trattamento di questa patologia.

In particolare, le linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), elaborate secondo le regole stabilite dall'Istituto Superiore di

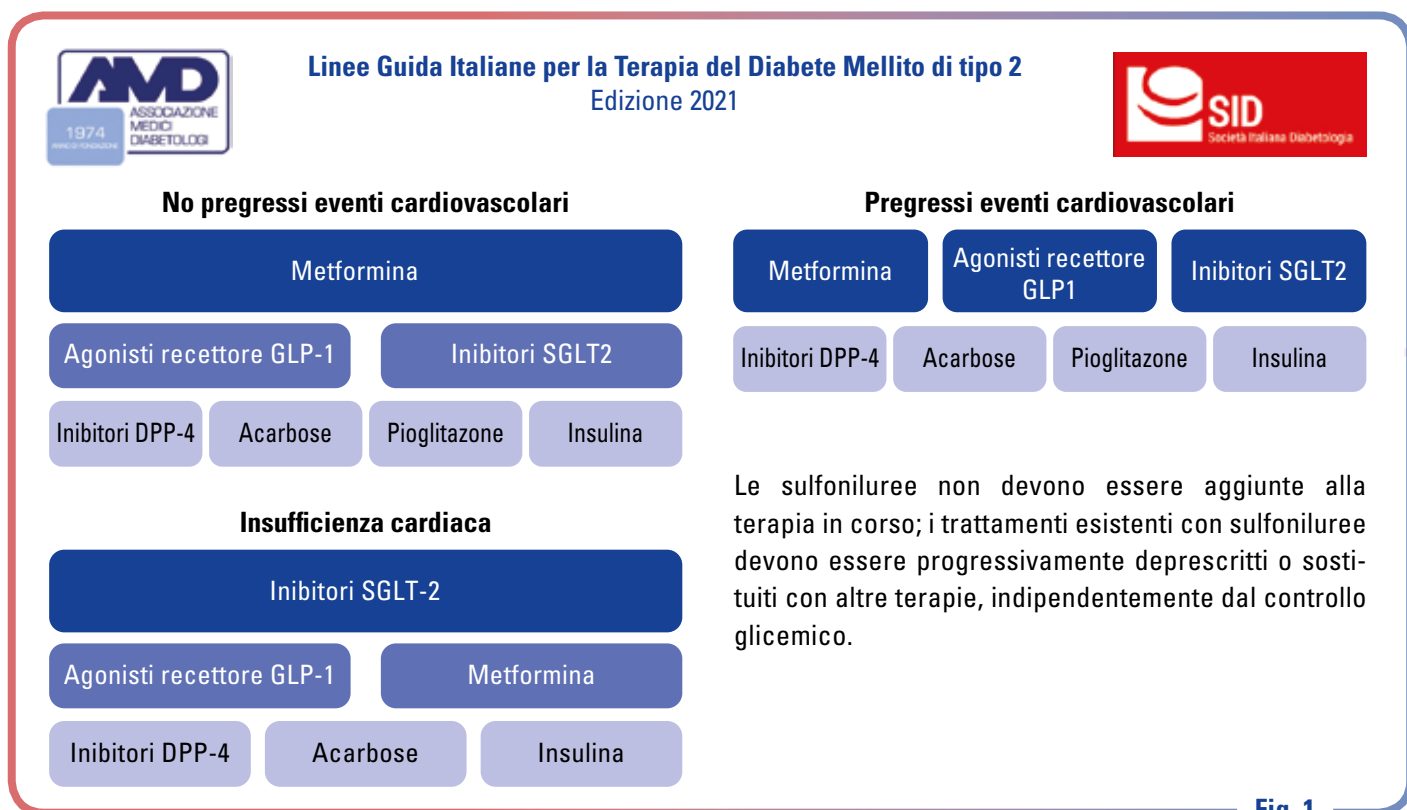


Fig. 1

Sanità (ISS) per la redazione di linee guida nazionali e pubblicate sul sito dell'ISS nel giugno 2021, pur continuando ad indicare la metformina come farmaco di prima scelta nel trattamento iniziale di soggetti con diabete mellito di tipo 2 che non abbiano malattia cardiovascolare, mettono gli SGLT2i ed i GLP-1 RA al primo posto (in associazione o meno alla metformina) in soggetti che siano in prevenzione cardiovascolare secondaria ed indicano gli SGLT2i come obbligatori farmaci di prima scelta nei soggetti con segni o sintomi di scompenso cardiaco (Figura 1).

Nonostante gli ovvi benefici dell'impiego dei farmaci cosiddetti "innovativi" nella terapia del diabete mellito di tipo 2, la prescrizione di questi farmaci in regime di rimborsabilità è stata, fino al gennaio di quest'anno, appannaggio esclusivo di medici specialisti che prestassero la loro opera nelle strutture del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Il 21 gennaio 2022, l'agenzia del farmaco italiana (AIFA), a seguito anche di consultazioni con le società scientifiche della diabetologia, rendeva effettiva la Nota 100, documento in base al quale la prima prescrizione (e il rinnovo della terapia) in regime di rimborsabilità dei farmaci appartenenti alle classi dei DPP-IV inibitori, degli SGLT2 inibitori e dei GLP-1 RA veniva esteso, oltre che agli specialisti di diabetologia, a tutti gli specialisti SSN autorizzati dalle regioni ed ai Medici di Medicina Generale. Restava 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) di farmaci appartenenti alle classi dei DPP-IV inibitori, SGLT2 inibitori o GLP-1 RA. La Nota 100 prevede la compilazione, da parte del medico abilitato alla prescrizione in rimborsabilità, di un modulo che riporti alcune caratteristiche del paziente e fissa, al contempo, i cri-

teri necessari perché il modulo stesso possa essere redatto e la prescrizione in rimborsabilità consentita. La prima versione della Nota 100 (quella promulgata nel gennaio 2022), tuttavia, pur proclamando che i criteri di rimborsabilità erano stati stabiliti proprio seguendo le indicazioni delle Linee Guida SID-AMD del 2021, conteneva alcune ambiguità ed imprecisioni che sono state evidenziate in un documento che SID ed AMD inviavano ad AIFA successivamente alla pubblicazione della nota. AIFA prendeva nella giusta considerazione le osservazioni di SID ed AMD ed il 28 maggio 2022 pubblicava una nuova versione della Nota 100 dove venivano chiariti alcuni dei punti in discussione. In questo breve articolo prenderemo in considerazione come vadano interpretate alcune criticità della Nota 100 in relazione all'adeguamento di essa promulgato nel maggio 2022.

Una prima criticità riguarda i target di emoglobina glicosilata (HbA1c) ottimali per la persona in trattamento: la prescrizione dei farmaci innovativi, infatti, viene consentita in rimborsabilità solo per i soggetti che non raggiungano i target di HbA1c suggeriti in terapia con sola metformina. La nuova versione della Nota 100 esplicita meglio il concetto che, in accordo a quanto indicato nelle Linee Guida SID-AMD, il target ottimale non è genericamente $HbA1c \leq 7\%$, ma, per soggetti trattati esclusivamente con farmaci non associati ad un aumento del rischio di ipoglicemia (come, appunto, metformina, pioglitazone, DPP-IV inibitori, SGLT2 inibitori e GLP-1 RA) può essere opportuno ambire ad un target di $HbA1c \leq 6,5\%$ o anche inferiore (Figura 2). Quindi, in un soggetto con buona aspettativa di vita che in monoterapia con metformina avesse ad esempio una $HbA1c = 6,7\%$, sarebbe perfettamente legittima, una volta esplicitato il target individuale, la aggiunta in regime di rimborsabilità di un farmaco delle classi interessate dalla Nota 100.



Linee Guida Italiane per la Terapia del Diabete Mellito di tipo 2
Edizione 2021



Obiettivi Terapeutici
(Target HbA1c)

1.2.1. Si raccomanda un target di HbA1c inferiore 53 mmol/mol (7%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia

1.2.2. Si suggerisce un target di HbA1c inferiore o uguale a 48 mmol/mol (6.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Fig. 2

Un altro importante chiarimento fornito dalla nuova versione della Nota 100 riguarda la possibilità di introdurre un farmaco delle classi interessate dalla Nota in sostituzione di un altro farmaco ritenuto non egualmente sicuro in soggetti che siano comunque nell'ambito dei target glicemici desiderati con il trattamento in corso. Quindi, ad esempio, in un soggetto il cui target ottimale è $HbA1c \leq 7\%$, che abbia una $HbA1c = 6,8\%$ in terapia con metformina+sulfoniluree, è possibile sostituire, in rimborsabilità, come indicato dalle Linee Guida, la sulfonilurea con un farmaco delle classi interessate dalla Nota 100 in regime di rimborsabilità.

Come da Linee Guida SID-AMD 2021, SGLT2 inibitori e GLP-1 RA sono, con la metformina, farmaci di PRIMA SCELTA in soggetti in prevenzione cardiovascolare secondaria (che abbiano cioè già avuto un evento cardiovascolare). L'ultima edizione della Nota 100 estende questo concetto a soggetti diabetici che non abbiano avuto un evento cardiovascolare maggiore, ma che presentino comunque un rischio cardiovascolare elevato definito come:

- 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 cardiovascolare (fra età > 50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

Quindi, ad esempio, in un diabetico sessantenne, iperteso ed obeso, SGLT2 inibitori e GLP-1 RA sono farmaci che devono comunque essere considerati preferenzialmente e che sono accessibili in regime di rimborsabilità (Figura 3).

Relativamente ai pazienti con segni e/o sintomi di scompenso cardiaco, la Nota 100 ribadisce, in accordo con le Linee Guida SID-AMD, che in questo caso i farmaci della classe degli SGLT2 inibitori devono essere considerati farmaci di PRIMA SCELTA e dovrebbero essere preferenzialmente scelti in queste condizioni.

Infine, nonostante le Linee Guida SID-AMD nella loro versione 2021 (una revisione è in preparazione) non avessero indicato la malattia renale come criterio per la scelta preferenziale di un SGLT2 inibitore (i dati relativi all'importante effetto protettivo delle gliflozine sulla funzione renale non erano ancora disponibili al momento della redazione delle Linee Guida SID-AMD), la Nota 100 suggerisce l'utilizzo preferenziale di un SGLT2 inibitore (quando non controindicato e ben tollerato) nei pazienti con malattia renale cronica (definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata $eGFR < 60$ ml/min e/o presenza di macro o micro albuminuria).

Questo ovviamente fa "cadere" il limite di $eGFR = 60$ ml/min, al di sotto del quale le gliflozine non erano precedentemente indicate. È vero che sotto i 60 ml/min di filtrato la efficacia di queste molecole di ridurre la glicemia si riduce in manie-

Nota 100: definizione di Prevenzione CV Secondaria, Rischio CV elevato e Malattia Renale Cronica

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

- malattia cardiovascolare: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica;
- malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione 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).

CV = cardiovascolare; IMA = infarto miocardico acuto; TIA = attacco ischemico transitorio; VFG = velocità di filtrazione glomerulare.

Fig. 3

ra importante, ma è anche vero che i dati di tutti i maggiori trial concordano nel dimostrare che anche in stati di notevole compromissione della funzionalità renale il trattamento con SGLT2 inibitori è in grado di rallentare in maniera significativa la progressione della insufficienza renale, anche in soggetti non diabetici.

In conclusione, quindi, le modifiche alla Nota 100 apportate nella versione 28 maggio 2022 a seguito delle segnalazioni delle società scientifiche rendono possibile la prescrizione in rimborsabilità dei farmaci delle classi interessate dalla Nota in maniera più razionale e più aderente sia alle Linee Guida che ai dati di studi controllati randomizzati, studi osservazionali e metanalisi che consistentemente continuano a testimoniare l'importanza di questi farmaci non solo per un'efficace, efficiente e sicuro intervento sul controllo metabolico ma anche, nel caso degli SGLT2 inibitori e GLP-1 RA, per un significativo ed ineludibile contributo all'abbattimento del rischio cardio-vasculo-renale dei pazienti con essi trattati. La speranza è che, nel seguire le indicazioni della Nota 100, la classe medica, sia specialista che generalista, rimedi all'importante sotto-utilizzo che di questi farmaci si è fatto in Italia negli anni passati, consentendo di offrire al più ampio numero di pazienti trattamenti in grado di migliorare la loro aspettativa e la loro qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

- 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-S009.
- 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.
- 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: 107-139.
- 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>.
- 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
- 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.
- 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: 776:785, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
- 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: 845-854, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.