

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 INCLUSI NELLA NOTA 100 DI AIFA

- **inibitori del SGLT2,**
- **agonisti recettoriali del GLP1,**
- **inibitori del DPP4 e loro associazioni**

- INDICE:

- *Finalità del documento (pag.1)*
- *Introduzione (pag.1)*
- *Farmaci inclusi nella Nota AIFA (pag.1)*
- *Prescrivibilità (pag.4)*
- *Bibliografia (pag.6)*

- FINALITA' DEL DOCUMENTO

Il presente documento nasce dall'esigenza di riassumere e rappresentare in modo sintetico l'utilizzo degli **INIBITORI DEL SGLT2**, degli **AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1**, degli **INIBITORI DEL DPP4** e delle loro **ASSOCIAZIONI** in Ospedale, nella Continuità H-T e sul Territorio in considerazioni della recente introduzione della nota 100 di AIFA.

- INTRODUZIONE

Con Determina N°19/2022 del 21 gennaio 2022, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha istituito la **Nota 100** con il fine di consentire ai medici di medicina generale (MMG) e agli specialisti la prescrizione ottimale degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e delle loro associazioni, limitatamente alle confezioni autorizzate per il trattamento del diabete mellito tipo 2.

Resta immutato il regime di fornitura e di classificazione ai fini della rimborsabilità a carico del SSN dei medicinali tutti in classe A-PHT e distribuiti in DPC nelle altre indicazioni terapeutiche non oggetto della presente Nota AIFA (DEPAGLIFOZIN- FORXIGA® è l'unico ad avere un'altra indicazione terapeutica: trattamento della malattia renale cronica).

La prescrizione di tutti i farmaci inseriti in Nota 100 è associata alla compilazione di una scheda di valutazione/prescrizione disponibile, in questa prima fase, in modalità cartacea.

- **FARMACI INCLUSI NELLA NOTA AIFA**

- **Inibitori del SGLT2 (sodio-glucosi di tipo 2)**

INIBITORI SGLT2	CANAGLIFLOZIN (Invokana®)
	DAPAGLIFLOZIN (Forxiga®)
	EMPAGLIFLOZIN (Jardiance®)
	ERTUGLIFLOZIN (Steglatro®)

I farmaci in questione sono **inibitori attivi per via orale del trasportatore SGLT2** situato nei tubuli prossimali del rene e responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare.

Non rappresentano la prima linea terapeutica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Possono essere utilizzati sia in monoterapia quando la metformina è considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni, sia in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2 ma in entrambi i casi deve essere dimostrato il fallimento del controllo della patologia con dieta e esercizio fisico.

Tutte le molecole incluse nella categoria sono disponibili in **compresse**.

Il **Dapagliflozin** è l'unica molecola ad avere l'indicazione specifica per bambini di età superiore a 10 anni.

- **Agonisti recettoriali del GLP1 (glucagon-like-peptide-1)**

AGONISTI RECETTORIALI GLP1	DULAGLUTIDE (Trulicity®)
	EXENATIDE (Byetta®)
	EXENATIDE LAR (Bydureon®)
	LIRAGLUTIDE (Victoza®)
	LIXISENATIDE (Lyxumia®)
	SEMAGLUTIDE (Ozempic® sc- Rybelsus® orale)

Sono **analoghi del GLP-1**, in genere con un'omologia di sequenza molto elevata rispetto al GLP-1 umano. Tali molecole si legano al recettore del GLP-1 umano e lo attivano con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare.

Il GLP-1 endogeno è un ormone incretinico che potenzia la secrezione di insulina glucosio-dipendente dalle cellule beta del pancreas. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta; contemporaneamente viene soppressa la secrezione di glucagone.

Non rappresentano la prima linea terapeutica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Possono essere utilizzati sia in monoterapia quando la metformina è considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni, sia in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2 ma in entrambi i casi deve essere dimostrato il fallimento del controllo della patologia con dieta e esercizio fisico.

Tutte le molecole incluse nella categoria sono disponibili nella **formulazione iniettabile**.

- **inibitori del DPP4 (dipeptidil peptidasi 4) e loro associazioni**

INIBITORI DPP4	ALOGLIPTIN (Vipidia®)
	LINAGLIPTIN (Trajenta®)
	SAXAGLIPTIN (Onglyza®)
	SITAGLIPTIN (Januvia®-Tesavel®- Xelevia®)
	VILDAGLIPTIN (Galvus®-Jalra® Xiliarx®)

Si tratta di **inibitori** potenti e **altamente selettivi di DPP-4**, il principale enzima coinvolto nell'inattivazione (degradazione rapida) degli ormoni incretinici, del GLP-1 e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, che porta a una riduzione della produzione di glucosio epatico.

Non rappresentano la prima linea terapeutica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Possono essere utilizzati sia in monoterapia quando la metformina è considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni, sia in aggiunta ad altri medicinali (duplice, tripla combinazione), compresa l'insulina, per il trattamento del diabete di tipo 2 ma in tutti i casi deve essere dimostrato il fallimento del controllo della patologia con dieta e esercizio fisico.

Tutte le molecole incluse nella categoria sono disponibili in **compresse**.

- **Associazioni precostituite**

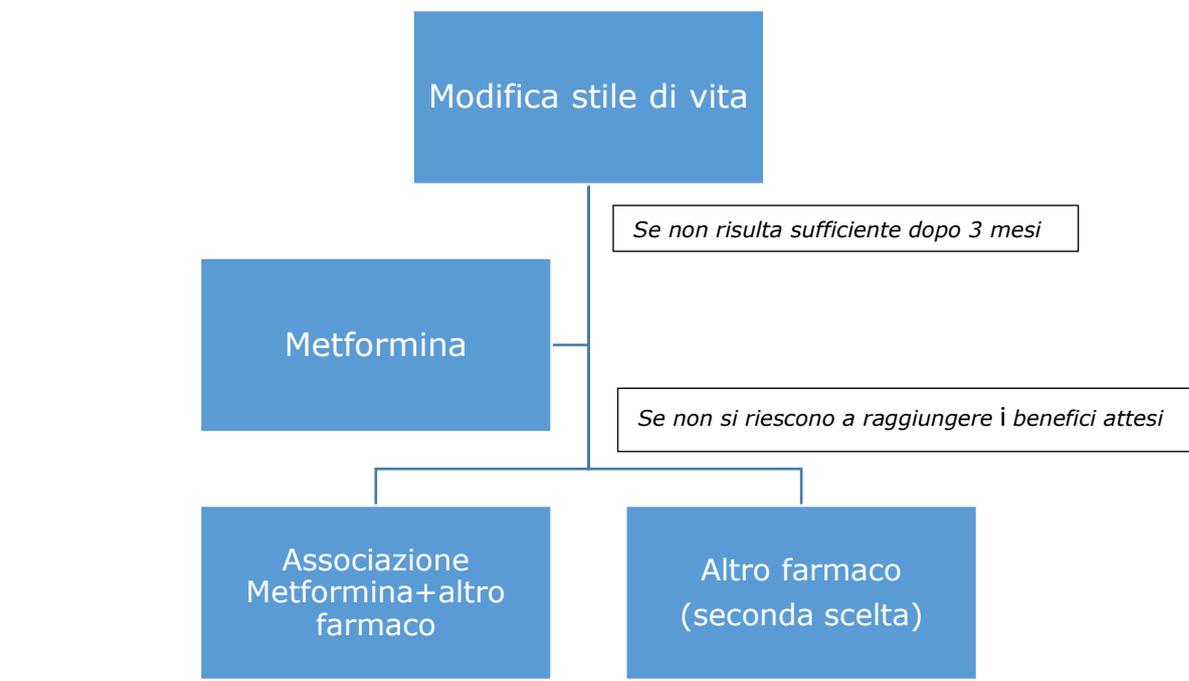
ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE <i>(evidenziate le associazioni precostituite prescrivibili solo dal medico specialista)</i>	CANAGLIFLOZIN/METFORMINA (Vokanamet®)
	DAPAGLIFLOZIN/METFORMINA (Xigduo®)
	EMPAGLIFLOZIN/METFORMINA (Synjardy®)
	EMPAGLIFLOZIN/LINAGLIPTIN (Glyxambi®)
	ERTUGLIFLOZIN/ METFORMINA (Segluromet®)
	SAXAGLIPTIN/DAPAGLIFLOZIN (Qtern®)
	DEGLUDEC/LIRAGLUTIDE (Xultophy®)
	GLARGINE/LIXISENATIDE (Suliqua®)
	ALOGLIPTIN/METFORMINA (Vipdomet®)
	ALOGLIPTIN/PIOGLITAZONE (Incrasinc®)
	LINAGLIPTIN/METFORMINA (Jentaduet®)
	SAXAGLIPTIN/METFORMINA (Komboglyze®)
	SITAGLIPTIN/METFORMINA (Janumet®- Efficib®-Velmetia®)
VILDAGLIPTIN/METFORMINA (Eucreas®- Icandra®-Zomarist®)	

Non rappresentano la prima linea terapeutica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Sono disponibili formulazioni somministrabili per **via orale** o per **via iniettabile**.

• INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Di seguito *flow-chart* per il trattamento del diabete di tipo 2.



Nella scelta del farmaco da associare o da sostituire alla metformina si dovrà tenere conto di diversi fattori:

- ✓ l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere,
- ✓ l'effetto sul peso corporeo,
- ✓ il rischio legato alle eventuali ipoglicemie,
- ✓ profilo di tollerabilità dei diversi farmaci,
- ✓ malattia renale cronica e di insufficienza renale cronica,
- ✓ nell'insufficienza renale,
- ✓ 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 DPP4, pochi dati di efficacia e sicurezza.

• PRESCRIVIBILITA'

Con l'introduzione della nota AIFA 100 la prescrizione a carico del SSN prevede la compilazione di **specifiche Scheda di valutazione e prescrizione** (vedi allegati 1a e 1b).

La prescrizione può essere effettuata non più solo dallo specialista ma anche dal MMG fatta eccezione per alcune associazioni riportate che restano di esclusiva competenza specialistica.

Le associazioni sotto riportate (fisse o estemporanee) possono essere prescritte solo dal medico specialista!

INIBITORI SGLT2	CANAGLIFLOZIN	+	AGONISTI RECETTORIALI GLP1	DULAGLUTIDE
	DAPAGLIFLOZIN			EXENATIDE
	EMPAGLIFLOZIN			EXENATIDE LAR
	ERTUGLIFLOZIN			LIRAGLUTIDE
		LIXISENATIDE		
		SEMAGLUTIDE		

INIBITORI SGLT2	CANAGLIFLOZIN	+	INIBITORI DPP4	ALOGLIPTIN
	DAPAGLIFLOZIN			LINAGLIPTIN
	EMPAGLIFLOZIN			SAXAGLIPTIN
	ERTUGLIFLOZIN			SITAGLIPTIN
		VILDAGLIPTIN		

PRESCRITTORI	FARMACI
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.	<u>Inibitori SGLT2 (SGLT2i):</u> in monoterapia e <u>in associazione fissa o estemporanea</u> con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4
	<u>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA):</u> in monoterapia e <u>in associazione fissa o estemporanea</u> con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2
	<u>Inibitori DPP4 (DPP4i):</u> in monoterapia e <u>in associazione fissa o estemporanea</u> 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 <u>fisse o estemporanee</u> di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)

Consultare l'allegato 2 per l'elenco completo dei farmaci inclusi nella nota 100.

La validità massima della prima prescrizione è di 6 mesi.

La validità del rinnovo della prescrizione è di 12 mesi.

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

U.O.C. Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

Rev. 01 del 30/03/2022

esami considerati routinari nel monitoraggio del paziente 2 con diabete e non è richiesto che vengano effettuati con una frequenza maggiore rispetto ai programmi di gestione della patologia.

Al momento, le schede di prescrizione sono in formato cartaceo ma è prevista la loro informatizzazione, con accesso mediante il sistema tessera sanitaria (sistema TS). Nelle more dell'informatizzazione il prescrittore consegna 1 copia al paziente e ne conserva una ai fini documentali.

- BIBLIOGRAFIA

1. *Determina di AIFA N° 19/2022 del 21/01/2022*

2. *Nota 100 di AIFA*

3. *FAQ Nota 100 di AIFA*

4. *Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida, Roma, 26 luglio 2021*

5. *Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria - Commissione 2 Nazionale Diabete.*

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf

6. *RCP di tutti i farmaci*