ACCADEMIA di ALTA FORMAZIONE CLINICA per MEDICI del TERRITORIO

MILANO | 2023

20 maggio

Ruolo del MMG: dalla Nota 100 alle novità terapeutiche

Olga Eugenia Disoteo
SC Diabetologia
ASST GOM Niguarda
Milano

NOTA AIFA 100 relativa alla prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2, pubblicata nella GU n. 19 del 25 Gennaio 2022

La Nota 100: punti chiave

Definire sulla base delle ultime evidenze delle Linee Guida nazionali e internazionali disponibili **i nuovi criteri di prescrivibilità e rimborsabilità dei farmaci innovativi del diabete da parte del SSN**

Nota per **SGLT2i-GLP1ra e DPPIVi**
LG Nazionali ed internazionali

Prescrivibilità MMG e Specialisti
tramite Nota100

Nota Digitale
Piattaforma web Tessera Sanitaria

Classe A-PHT-Nota
Canale distributivo invariato e rimozione dei PT

Nota 100 criteri e indicazioni di prescrvibilità a carico del SSN

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

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

Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA

INIBITORI SGLT2
- canagliflozin
- dapagliflozin
- empagliflozin
- ertugliflozin

AGONISTI RECETTORIALI GLP1
- dulaglutide
- exenatide
- exenatide LAR
- liraglutide
- lixisenatide
- semaglutide

INIBITORI DPP4
- alogliptin
- linagliptin
- saxagliptin
- sitagliptin
- vildagliptin

ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE
- canagliflozin/metformina
- dapagliflozin/metformina
- empagliflozin/metformina
- empagliflozin/linagliptin
- ertugliflozin/ metformina
- saxagliptin/dapagliflozin
- degludec/liraglutide
- glargine/lixisenatide
- alogliptin/metformina
- alogliptin/pioglitazone
- linagliptin/metformina
- saxagliptin/metformina
- sitagliptin/metformina
- vildagliptin/metformina

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%).

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.

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)

^può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Nota 100 criteri e indicazioni di prescrvibilità a carico del SSN

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

INDICAZIONI PER LA PRESCRIVIBILITA' 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. L'intervento sullo stile di vita va periodicamente rinforzato ai fini del mantenimento delle competenze acquisite.

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. 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, intorno 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, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione di uno o più di essi. In particolare:

- 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. Si veda tabella B

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.

Si potrà aggiungere alla metformina, un farmaco innovativo qualora il paziente **non abbia raggiunto l'<u>obiettivo INDIVIDUALE prestabilito</u>**, suggerendo come l'obiettivo di **HbA1c** debba essere **generalmente (E NON OBBLIGATORIAMENTE) inferiore a 7%.** La letteratura e linee guida internazionali evidenziano che i primi danni circolatori si presentano a **valori superiori a 6.5% di HbA1c**, fissando questo limite per l'ulteriore riduzione del rischio CV-Renale

Per il raggiungimento di limiti così stringenti sono raccomandati farmaci incapaci di causare ipoglicemia come Dapagliflozin

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

Per <u>prevenzione CV secondaria</u> 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 <u>rischio CV elevato,</u> 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 <u>malattia renale cronica</u> 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.

Prescrittori per la Nota 100

Tutti i **MMG** e gli **Specialisti SSN autorizzati dalle Regioni***

- **SGLT2i** in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, **ad eccezione dell'associazione con GLP1ra o con DPP4i**
- **GLP1ra** in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci ad eccezione dell'associazione con SGLT2i
- **DPP4i** in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con SGLT2i

Esclusivamente gli Specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del DMT2

Le associazioni fisse o estemporanee di:
- **SGLT2i + DPP4i**
- **SGLT2i + GLP1ra**

(In associazione o in alternativa altri farmaci antidiabetici)

*può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al Sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di Valutazione e Prescrizione

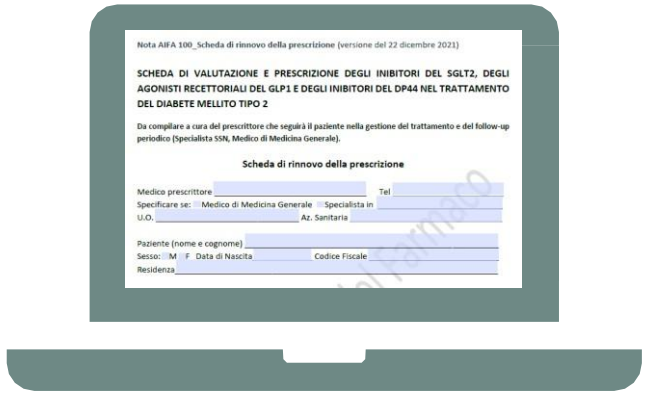
Riassumiamo:

PT SGLT2i PT GLP1-ra PT DPPIVi

NOTA 100

Prescrivibilità MMG
e Specialisti

Nota Digitalizzata



Nota AIFA 100_Scheda di rinnovo della prescrizione (versione del 22 dicembre 2021)

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE DEGLI INIBITORI DEL SGLT2, DEGLI AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E DEGLI INIBITORI DEL DP44 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di rinnovo della prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
Specificare se: ☐ Medico di Medicina Generale ☐ Specialista in _____
U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____
Sesso: ☐ M ☐ F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____
Residenza _____

(3) Scheda di Prima Prescrizione

Scheda di Prima Prescrizione (Allegato 1 a)

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE
DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4
NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di prima prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
Specificare se: ☐ Medico di Medicina Generale ☐ Specialista in _____
U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____
Sesso: ☐ M ☐ F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____
Residenza _____

Valutazione

Paziente in trattamento con metformina: ☐ Si ☐ No, per controindicazione o intolleranza
Mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati: ☐ Si

Indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:
☐ prevenzione CV secondaria*
☐ rischio CV elevato**
☐ scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)
☐ malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)
☐ mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati****
☐ controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)
☐ altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.
**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, 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 (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).
***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).
****per i DDP4i: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco.

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____
HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____
eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____
Albuminuria: ☐ non valutata ☐ assente ☐ microalbuminuria ☐ macroalbuminuria/proteinuria

Nota AIFA 100_Scheda di prima prescrizione (versione del 31 gennaio 2022)

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia	Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i	☐ canagliflozin	☐ 100 mg una volta/die ☐ 300 mg una volta/die	SGLT2i/MF	☐ canagliflozin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die ☐ 150/850 mg per 2 vv/die ☐ 150/1000 mg per 2 vv/die
	☐ dapagliflozin	☐ 10 mg una volta/die		☐ dapagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ empagliflozin	☐ 10 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die		☐ empagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ ertugliflozin	☐ 5 mg una volta/die ☐ 15 mg una volta/die		☐ ertugliflozin/metformina	☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 7,5/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i	☐ alogliptin	☐ 6,25 mg una volta/die ☐ 12,5 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die	DPP4i/MF	☐ alogliptin/metformina	☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ linagliptin	☐ 5 mg una volta/die		☐ linagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ saxagliptin	☐ 2,5 mg una volta/die ☐ 5 mg una volta/die		☐ saxagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ sitagliptin	☐ 25 mg una volta/die ☐ 50 mg una volta/die ☐ 100 mg una volta/die		☐ sitagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
	☐ vildagliptin	☐ 50 mg per 2 vv/die ☐ 50 mg una volta/die		☐ vildagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
GLP1-RA	☐ dulaglutide	☐ 0,75 mg una volta/sett ☐ 1,5 mg una volta/sett ☐ 3,0 mg una volta/sett ☐ 4,5 mg una volta/sett	DPP4i/TZD	☐ alogliptin/pioglitazone	☐ 12,5/30 mg una volta/die ☐ 12,5/45 mg una volta/die ☐ 25/30 mg una volta/die ☐ 25/45 mg una volta/die
	☐ exenatide	☐ 5 mcg per 2 vv/die ☐ 10 mcg per 2 vv/die	SGLT2i/ DPP4i	☐ empagliflozin/linagliptin	☐ 10/5 mg una volta/die ☐ 25/5 mg una volta/die
	☐ exenatide LAR	☐ 2 mg una volta/settimana		☐ saxagliptin/dapagliflozin	☐ 5/10 mg una volta/die
	☐ liraglutide	☐ 0,6 mg una volta/die ☐ 1,2 mg una volta/die ☐ 1,8 mg una volta/die	GLP1-RA/ insulina	☐ insulina degludec/liraglutide penna	dosi unitarie una volta/die _____ (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide)
	☐ lixisenatide	☐ 10 mcg una volta/die ☐ 20 mcg una volta/die		☐ insulina glargine/lixisenatide penna 10-40	dosi unitarie una volta/die _____ (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ semaglutide orale	☐ 3 mg una volta/die ☐ 7 mg una volta/die ☐ 14 mg una volta/die		☐ insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die _____ (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ semaglutide s.c.	☐ 0,25 mg una volta/sett ☐ 0,50 mg una volta/sett ☐ 1,0 mg una volta/sett			

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.
La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico

Agenzia Italiana del Farmaco

(4) Scheda di Rinnovo della prescrizione

Scheda di Rinnovo della Prescrizione (Allegato 1 b)

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE
DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4
NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di rinnovo della prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
Specificare se: ☐ Medico di Medicina Generale ☐ Specialista in _____
U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____
Sesso: ☐M ☐F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____
Residenza _____

Rivalutazione
Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? ☐ Si ☐ No
Specificare gli eventi avversi _____
Terapia in corso: _____
Terapia confermata: ☐ Si ☐ No

Solo nel caso di terapia non confermata, indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:
☐ prevenzione CV secondaria*
☐ rischio CV elevato**
☐ scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)
☐ malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)
☐ mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)
☐ controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)
☐ altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.
**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, 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 (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).
***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____
HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____
eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____
Albuminuria: ☐ non valutata ☐ assente ☐ microalbuminuria ☐ macroalbuminuria/proteinuria

Nota AIFA 100_Scheda di rinnovo della prescrizione (versione del 31 gennaio 2022)

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i	☐ canagliflozin	☐ 100 mg una volta/die ☐ 300 mg una volta/die
	☐ dapagliflozin	☐ 10 mg una volta/die
	☐ empagliflozin	☐ 10 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die
	☐ ertugliflozin	☐ 5 mg una volta/die ☐ 15 mg una volta/die
DPP4i	☐ alogliptin	☐ 6,25 mg una volta/die ☐ 12,5 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die
	☐ linagliptin	☐ 5 mg una volta/die
	☐ saxagliptin	☐ 2,5 mg una volta/die ☐ 5 mg una volta/die
	☐ sitagliptin	☐ 25 mg una volta/die ☐ 50 mg una volta/die ☐ 100 mg una volta/die
	☐ vildagliptin	☐ 50 mg per 2 vv/die ☐ 50 mg una volta/die
GLP1-RA	☐ dulaglutide	☐ 0,75 mg una volta/sett ☐ 1,5 mg una volta/sett ☐ 3,0 mg una volta/sett ☐ 4,5 mg una volta/sett
	☐ exenatide	☐ 5 mcg per 2 vv/die ☐ 10 mcg per 2 vv/die
	☐ exenatide LAR	☐ 2 mg una volta/settimana
	☐ liraglutide	☐ 0,6 mg una volta/die ☐ 1,2 mg una volta/die ☐ 1,8 mg una volta/die
	☐ lixisenatide	☐ 10 mcg una volta/die ☐ 20 mcg una volta/die
	☐ semaglutide orale	☐ 3 mg una volta/die ☐ 7 mg una volta/die ☐ 14 mg una volta/die
	☐ semaglutide s.c.	☐ 0,25 mg una volta/sett ☐ 0,50 mg una volta/sett ☐ 1,0 mg una volta/sett

Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i/MF	☐ canagliflozin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die ☐ 150/850 mg per 2 vv/die ☐ 150/1000 mg per 2 vv/die
	☐ dapagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ empagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ ertugliflozin/metformina	☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 7,5/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i/MF	☐ alogliptin/metformina	☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ linagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ saxagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ sitagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
	☐ vildagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i/TZD	☐ alogliptin/pioglitazone	☐ 12,5/30 mg una volta/die ☐ 12,5/45 mg una volta/die ☐ 25/30 mg una volta/die ☐ 25/45 mg una volta/die
SGLT2i/DPP4i	☐ empagliflozin/linagliptin	☐ 10/5 mg una volta/die ☐ 25/5 mg una volta/die
	☐ saxagliptin/dapagliflozin	☐ 5/10 mg una volta/die
GLP1-RA/insulina	☐ insulina degludec/liraglutide penna	dosi unitarie una volta/die _____ (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide)
	☐ insulina glargine/lixisenatide penna 10-40	dosi unitarie una volta/die _____ (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die _____ (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.
La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità del rinnovo della prescrizione è al massimo di 12 mesi

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Nota 100: definizione di Prevenzione CV Secondaria

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.**

Nota 100:
definizione di Rischio Cardio Vascolare elevato

Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnestica, si intende:

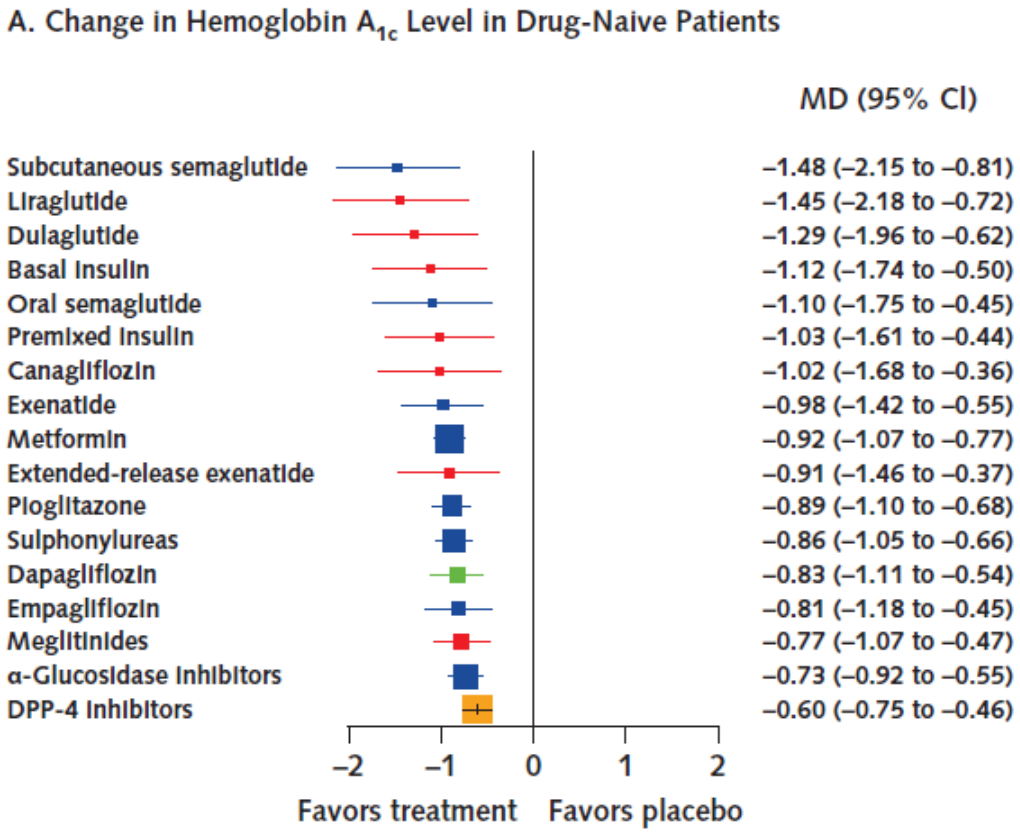
- - presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);
- - presenza di danno in un organo target;
- - presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

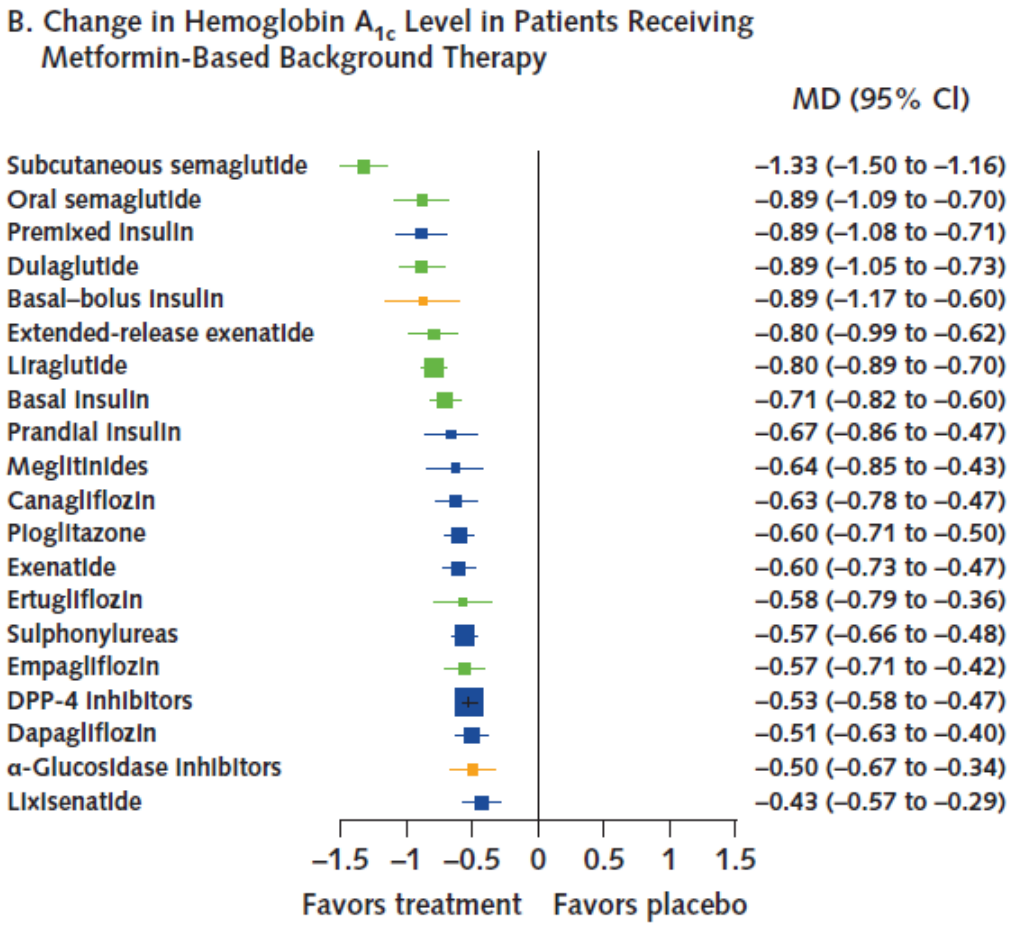
Nota 100: definizione di Malattia Renale Cronica

Per malattia renale cronica si intende:

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

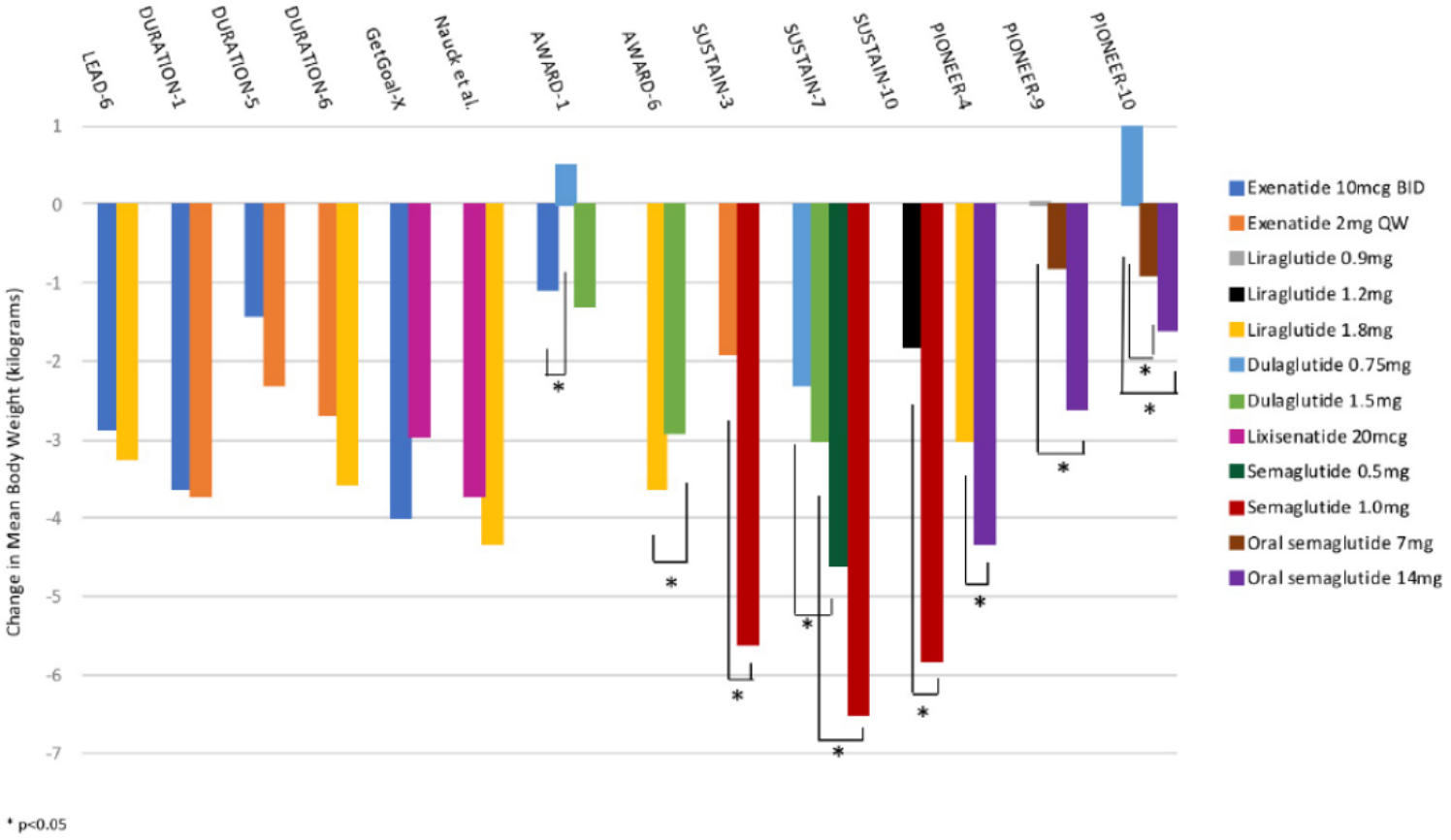
Comparative Effects of Antidiabetic Medications on HbA1c lowering





Tsapas A et al., Ann Intern Med. 2020

Changes in weight with GLP-1 RAs in head-to-head clinical studies.



Trujillo JM et al. *Ther Adv Endocrinol Metab 2021*

Cardiovascular and kidney outcomes with SGLT2i and GLP-1 RA with product-labeled cardiovascular indications.

A Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i)

	MACE	CV Death	HHF	Kidney Composite
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME	**0.86** (0.74, 0.99)	**0.62** (0.49, 0.77)	**0.65** (0.50, 0.85)	**0.54** (0.40, 0.75)
CANVAS Program	**0.86** (0.75, 0.97)	**0.87** (0.72, 1.06)	**0.67** (0.52, 0.87)	**0.60** (0.47, 0.77)
DECLARE-TIMI 58	**0.93** (0.84, 1.03)	**0.98** (0.82,1.17)	**0.73** (0.61, 0.88)	**0.53** (0.43, 0.66)

B Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA)

	MACE	CV Death	HHF	Kidney Composite
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
LEADER	**0.87** (0.78, 0.97)	**0.78** (0.66, 0.93)	**0.87** (0.73, 1.05)	**0.78** (0.67, 0.92)
SUSTAIN-6	**0.74** (0.58, 0.95)	**0.98** (0.65, 1.48)	**1.11** (0.77, 1.61)	**0.64** (0.46, 0.88)
REWIND	**0.88** (0.79, 0.99)	**0.91** (0.78, 1.06)	**0.93** (0.77, 1.12)	**0.85** (0.77, 0.93)

Berg DD, Current Diabetes Report 2021

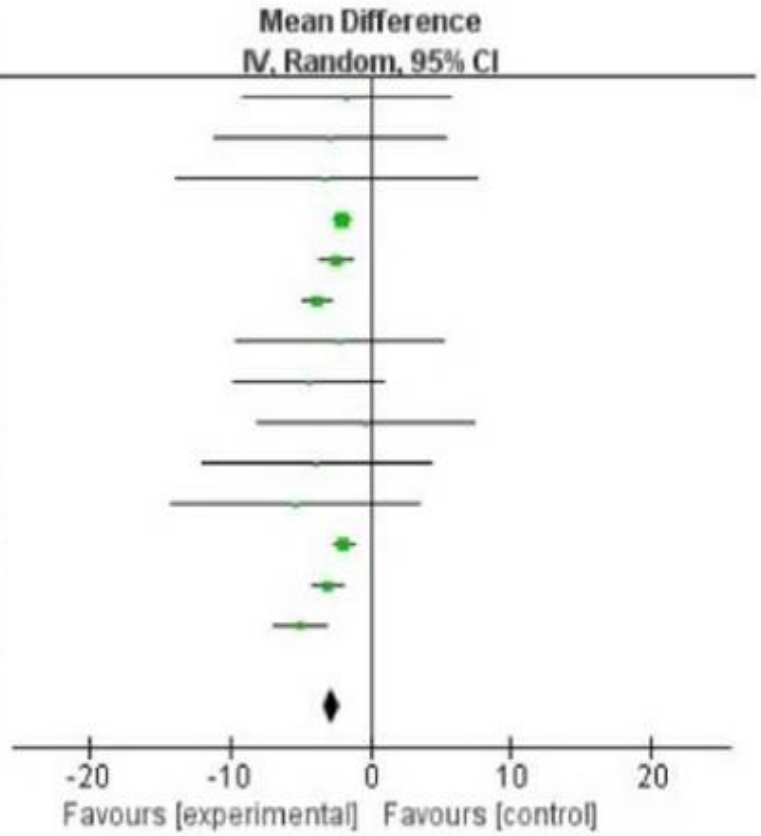
Effect of SGLT-2 inhibitors on body weight in patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials

BW

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Horibe K et al 2022	-2.4	14.04	26	-0.68	12.76	24	0.6%	-1.72 [-9.15, 5.71]
Inoue H et al 2019	-3.16	14.45	22	-0.26	13.83	24	0.5%	-2.90 [-11.09, 5.29]
Yamakage H et al 2020	-3.2	22.31	26	0	16.01	24	0.3%	-3.20 [-13.90, 7.50]
Tsurutani Y et al 2018	-2.2	1.62	52	-0.17	1.46	49	23.4%	-2.03 [-2.63, -1.43]
Bolinder J et al 2014	-4.54	3.68	69	-2.12	3.59	71	13.6%	-2.42 [-3.62, -1.22]
Wolf VLW et al 2021	-2.74	2.32	44	1.06	2.82	45	15.4%	-3.80 [-4.87, -2.73]
Han E et al 2020	-1.7	17.05	29	0.5	8.09	15	0.6%	-2.20 [-9.63, 5.23]
Chehrehgosha H et al 2021	-2.7	11.75	35	1.7	10.75	34	1.2%	-4.40 [-9.71, 0.91]
Nakaguchi H et al 2020	-1.5	16.43	31	-1.2	14.24	30	0.6%	-0.30 [-8.01, 7.41]
Ito D et al 2017	-2.9	18	32	0.9	15.35	34	0.5%	-3.80 [-11.89, 4.29]
Kinoshita T et al 2020	-2.8	16.7	32	2.5	19.56	33	0.4%	-5.30 [-14.13, 3.53]
Zeng Y et al 2022	-1.55	2.17	46	0.3	1.5	51	20.7%	-1.85 [-2.60, -1.10]
Bode B et al 2013	-3.2	3.37	71	-0.2	3.44	74	14.9%	-3.00 [-4.11, -1.89]
Cefalu WT et al 2013	-4.2	7.07	102	0.8	6.86	96	7.2%	-5.00 [-6.94, -3.06]
Total (95% CI)			**617**			**604**	**100.0%**	**-2.73 [-3.32, -2.13]**

Heterogeneity: Tau² = 0.30; Chi² = 19.40, df = 13 (P = 0.11); I² = 33%

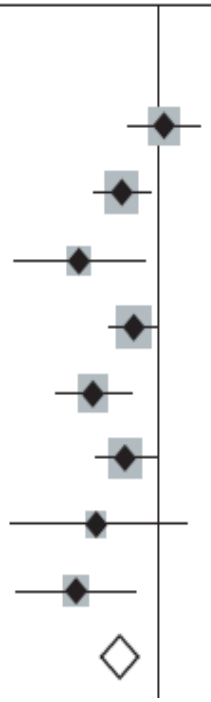
Test for overall effect: Z = 8.99 (P < 0.00001)



Pan R et al; PLoS ONE 2022

GLP-1 RA effects on MACE
a systematic review and meta-analysis of randomised trials

	GLP-1 receptor agonist, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Three-point MACE					
ELIXA	400/3034 (13%)	392/3034 (13%)	1·02 (0·89–1·17)		0·78
LEADER	608/4668 (13%)	694/4672 (15%)	0·87 (0·78–0·97)		0·01
SUSTAIN-6	108/1648 (7%)	146/1649 (9%)	0·74 (0·58–0·95)		0·016
EXSCEL	839/7356 (11%)	905/7396 (12%)	0·91 (0·83–1·00)		0·061
Harmony Outcomes	338/4731 (7%)	428/4732 (9%)	0·78 (0·68–0·90)		0·0006
REWIND	594/4949 (12%)	663/4952 (13%)	0·88 (0·79–0·99)		0·026
PIONEER 6	61/1591 (4%)	76/1592 (5%)	0·79 (0·57–1·11)		0·17
AMPLITUDE-O	189/2717 (7%)	125/1359 (9%)	0·73 (0·58–0·92)		0·0069
Subtotal (I^2=44·5%, p=0·082)			0·86 (0·80–0·93)	65 (45–130)	<0·0001

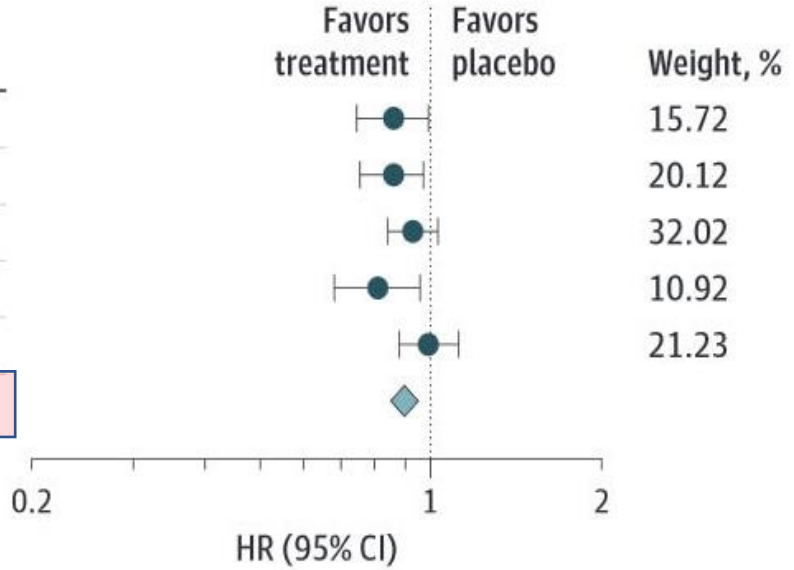


Sattar N et at., Lancet Diabetes Endocrinol 2021

SGLT2i effects on MACE
a meta-analysis of randomised trials

A Overall MACEs

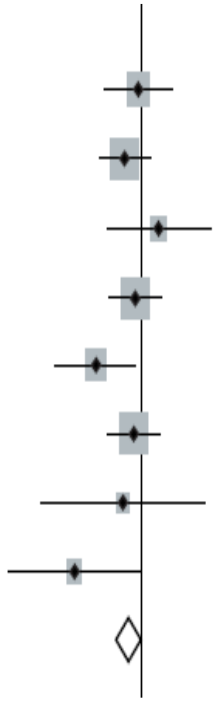
	Treatment		Placebo		
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	Hazard ratio (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME	490/4687	37.4	282/2333	43.9	0.86 (0.74-0.99)
CANVAS program	NA/5795	26.9	NA/4347	31.5	0.86 (0.75-0.97)
DECLARE-TIMI 58	756/8582	22.6	803/8578	24.2	0.93 (0.84-1.03)
CREDENCE	217/2202	38.7	269/2199	48.7	0.80 (0.67-0.95)
VERTIS CV	735/5499	40.0	368/2747	40.3	0.99 (0.88-1.12)
Fixed-effects model ($Q = 5.22$; $df = 4$; $P = .27$; $I^2 = 23.4\%$)					0.90 (0.85-0.95)



McGuire D et al, JAMA Cardiology 2021

GLP-1 RA effects on HHF
a systematic review and meta-analysis of randomised trials

	GLP-1 receptor agonist, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Hospital admission for heart failure					
ELIXA	122/3034 (4%)	127/3034 (4%)	0·96 (0·75 to 1·23)		0·75
LEADER	218/4668 (5%)	248/4672 (5%)	0·87 (0·73 to 1·05)		0·14
SUSTAIN-6	59/1648 (4%)	54/1649 (3%)	1·11 (0·77 to 1·61)		0·57
EXSCEL	219/7356 (3%)	231/7396 (3%)	0·94 (0·78 to 1·13)		0·49
Harmony Outcomes	79/4731 (2%)	111/4732 (2%)	0·71 (0·53 to 0·94)		0·019
REWIND	213/4949 (4%)	226/4952 (5%)	0·93 (0·77 to 1·12)		0·46
PIONEER 6	21/1591 (1%)	24/1592 (2%)	0·86 (0·48 to 1·55)		0·59
AMPLITUDE-O	40/2717 (1%)	31/1359 (2%)	0·61 (0·38 to 0·98)		0·04
Subtotal (I^2=3·0%, p=0·41)			0·89 (0·82 to 0·98)	258 (158 to 1422)	0·013

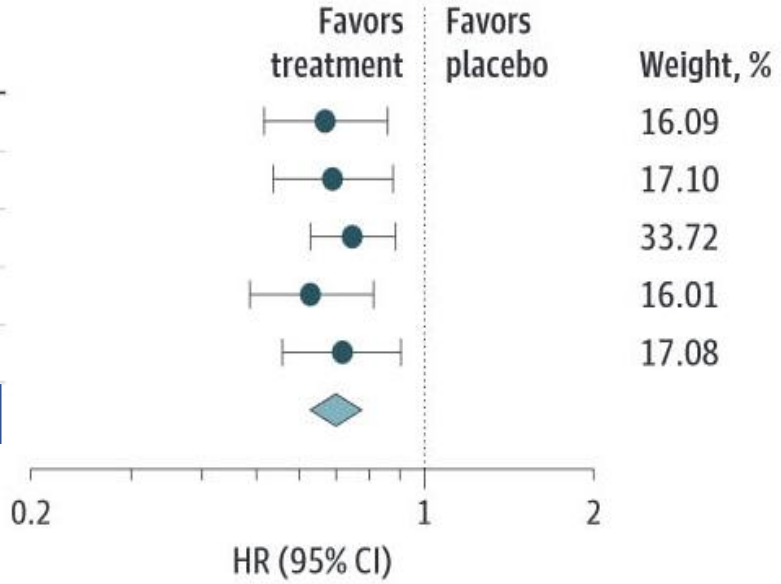


Sattar N et at., Lancet Diabetes Endocrinol 2021

SGLT2i effects on HHF
a meta-analysis of randomised trials

A Overall HHF

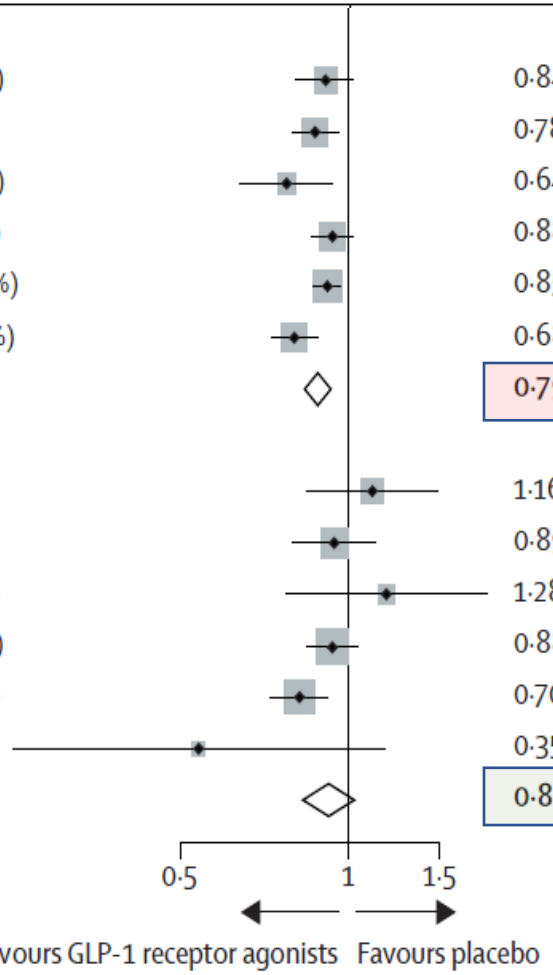
	Treatment		Placebo		
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	Hazard ratio (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME	126/4687	9.4	95/2333	14.5	0.65 (0.50-0.85)
CANVAS program	NA/5795	5.5	NA/4347	8.7	0.67 (0.52-0.87)
DECLARE-TIMI 58	212/8582	6.2	286/8578	8.5	0.73 (0.61-0.88)
CREDENCE	89/2202	15.7	141/2199	25.3	0.61 (0.47-0.80)
VERTIS CV	139/5499	7.3	99/2747	10.5	0.70 (0.54-0.90)
Fixed-effects model (Q = 1.39; *df* = 4; *P* = .85; I^2 = 0.0%)					0.68 (0.61-0.76)



McGuire D et al, JAMA Cardiology 2021

GLP-1 RA effects on Kidney Outcomes
a systematic review and meta-analysis of randomised trials

	GLP-1 receptor agonist, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Composite kidney outcome including macroalbuminuria					
ELIXA	172/2647 (6%)	203/2639 (8%)	0·84 (0·68 to 1·02)		0·083
LEADER	268/4668 (6%)	337/4672 (7%)	0·78 (0·67 to 0·92)		0·003
SUSTAIN-6	62/1648 (4%)	100/1649 (6%)	0·64 (0·46 to 0·88)		0·005
EXSCEL	366/6256 (6%)	407/6222 (7%)	0·88 (0·76 to 1·01)		0·065
REWIND	848/4949 (17%)	970/4952 (20%)	0·85 (0·77 to 0·93)		0·0004
AMPLITUDE-O	353/2717 (13%)	250/1359 (18%)	0·68 (0·57 to 0·79)		<0·0001
Subtotal (I^2=47·5%, p=0·090)			0·79 (0·73 to 0·87)	47 (37 to 77)	<0·0001
Worsening of kidney function					
ELIXA	41/3031 (1%)	35/3032 (1%)	1·16 (0·74 to 1·83)		0·513
LEADER	87/4668 (2%)	97/4672 (2%)	0·89 (0·67 to 1·19)		0·43
SUSTAIN-6	18/1648 (1%)	14/1649 (1%)	1·28 (0·64 to 2·58)		0·48
EXSCEL	246/6456 (4%)	273/6458 (4%)	0·88 (0·74 to 1·05)		0·16
REWIND	169/4949 (3%)	237/4952 (5%)	0·70 (0·57 to 0·85)		0·0004
AMPLITUDE-O	7/2717 (<1%)	7/1359 (1%)	0·35 (0·10 to 1·27)		0·11
Subtotal (I^2=43·0%, p=0·12)			0·86 (0·72 to 1·02)	241 (120 to −1694)†	0·089

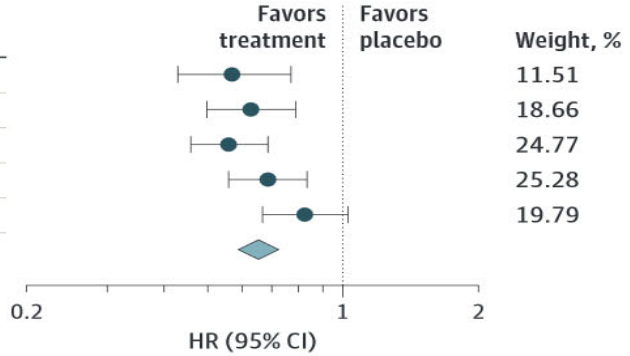


Sattar N et at., Lancet Diabetes Endocrinol 2021

SGLT2i effects on Kidney Outcomes
a meta-analysis of randomised trials

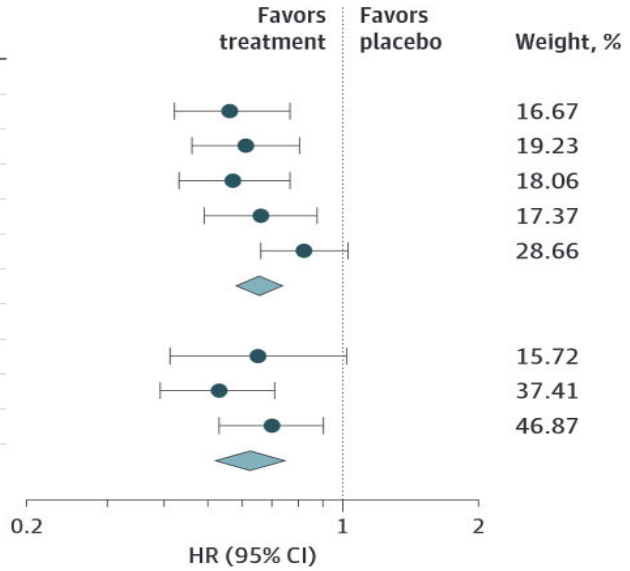
A Overall kidney outcomes

	Treatment		Placebo		
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	Hazard ratio (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME	81/4645	6.3	71/2323	11.5	0.54 (0.40-0.75)
CANVAS program	NA/5795	5.5	NA/4347	9.0	0.60 (0.47-0.77)
DECLARE-TIMI 58	127/8582	3.7	238/8578	7.0	0.53 (0.43-0.66)
CREDENCE	153/2202	27.0	224/2199	40.4	0.66 (0.53-0.81)
VERTIS CV	175/5499	9.3	108/2747	11.5	0.81 (0.64-1.03)
Fixed-effects model (Q = 7.96; *df* = 4; *P* = .09; I^2 = 49.7%)					0.62 (0.56-0.70)



B Kidney outcomes by ASCVD status

	Treatment		Placebo		
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	Hazard ratio (95% CI)
Patients with ASCVD					
EMPA-REG OUTCOME	81/4645	6.3	71/2323	11.5	0.54 (0.40-0.75)
CANVAS program	NA/3756	6.4	NA/2900	10.5	0.59 (0.44-0.79)
DECLARE-TIMI 58	65/3474	4.7	118/3500	8.6	0.55 (0.41-0.75)
CREDENCE	69/1113	24.1	102/1107	36.5	0.64 (0.47-0.87)
VERTIS CV	175/5499	9.3	108/2747	11.5	0.81 (0.64-1.03)
Fixed-effects model (Q = 6.09; *df* = 4; *P* = .19; I^2 = 34.4%)					0.64 (0.56-0.72)
Patients without ASCVD					
CANVAS program	NA/2039	4.1	NA/1447	6.6	0.63 (0.39-1.02)
DECLARE-TIMI 58	62/5108	3.0	120/5078	5.9	0.51 (0.37-0.69)
CREDENCE	84/1089	29.9	122/1092	44.3	0.68 (0.51-0.89)
Fixed-effects model (Q = 1.86; *df* = 2; *P* = .40; I^2 = 0.0%)					0.60 (0.50-0.73)



McGuire D et al, JAMA Cardiology 2021

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

the bmj | *BMJ* 2021;372:m4573

- A core finding suggests that there is high certainty that SGLT-2 inhibitors reduce all cause and cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction, kidney failure, and admission to hospital for heart failure.
- GLP-1 receptor agonist treatment reduces all cause and cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and kidney failure.
- SGLT-2 inhibitor treatment reduces all cause mortality and admission to hospital for heart failure to a greater extent than GLP-1 receptor agonist treatment.

GRADE summary of findings to illustrate absolute effects for all cause mortality for SGLT-2 inhibitors compared with placebo

Comparison	Relative effect (odds ratio (95% CI))	Anticipated absolute effects over five years: Baseline risk*	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over five years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
SGLT-2 inhibitor *v* placebo	0.77 (0.71 to 0.83)	Very low	Placebo: 20 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 15 per 1000	5 fewer per 1000 (from 3 fewer to 6 fewer)	Moderate due to indirectness	SGLT-2 inhibitor treatment probably reduces all cause mortality in people with diabetes and few or no cardiovascular risk factors
		High	Placebo: 170 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 136 per 1000	34 fewer per 1000 (from 25 fewer to 43 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor treatment reduces all cause mortality in people with diabetes and chronic kidney disease
		Very high	Placebo: 265 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 217 per 1000	48 fewer per 1000 (from 35 fewer to 61 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor treatment reduces all cause mortality in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease

- 56.000 morti in 5 anni !!

thebmj | *BMJ* 2021;372:m4573

GRADE summary of findings to illustrate absolute effects for all cause mortality for GLP-1 RAs compared with placebo

Comparison	Relative effect (odds ratio (95% CI))	Anticipated absolute effects over five years: Baseline risk*	Risk with control	Risk with intervention	Anticipated absolute effects (95% CI) over five years	Certainty in treatment effects (GRADE)	Plain text summary
GLP-1 receptor agonist *v* placebo	0.88 (0.83 to 0.94)	Very low	Placebo: 20 per 1000	GLP-1 receptor agonist: 18 per 1000	2 fewer per 1000 (from 1 fewer to 3 fewer)	Moderate due to indirectness	GLP-1 receptor agonist treatment probably reduces all cause mortality in people with diabetes and few or no cardiovascular risk factors
		High	Placebo: 170 per 1000	GLP-1 receptor agonist: 153 per 1000	17 fewer per 1000 (from 9 fewer to 25 fewer)	High	GLP-1 receptor agonist treatment reduces all cause mortality in people with diabetes and chronic kidney disease
		Very high	Placebo: 265 per 1000	GLP-1 receptor agonist: 241 per 1000	24 fewer per 1000 (from 12 fewer to 35 fewer)	High	GLP-1 receptor agonist treatment reduces all cause mortality in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease

- 30.000 morti in 5 anni !!

thebmj | *BMJ* 2021;372:m4573