

ARTICOLO ORIGINALE

Andamento prescrittivo dei farmaci per il trattamento del diabete nella ASL Toscana Centro nel periodo 2020-2023: tra “Progetto Diabete” e AIFA Nota 100

Prescribing trend of drugs for the treatment of diabetes in the Local Health Service Tuscany Centre from 2020 to 2023: between “Diabetes Project” and AIFA Nota 100

Emanuela Peluso¹, Susanna Mazzoni¹, Paolo Batacchi¹, Eleonora Pavone¹, Marta Seghieri², Maria Calabrese², Cristiana M. Baggione²

¹ SOC Governance farmaceutica; ² SOC Diabetologia; Azienda USL Toscana Centro.

Corresponding author: martaseghieri@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Peluso E, Mazzoni S, Batacchi P, Pavone E, Seghieri M, Calabrese M, Baggione CM. Andamento prescrittivo dei farmaci per il trattamento del diabete nella ASL Toscana Centro nel periodo 2020-2023: tra “Progetto Diabete” e Nota AIFA 100. *JAMD* 27:157-163, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.3.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received August, 2024

Accepted October, 2024

Published January, 2025

Copyright © 2024 Seghieri M. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

In 2019, the Local Health Service - ASL Toscana Centro (TC) promoted the “Diabetes Project” towards General Practitioners (GP) aimed at deprescribing of sulphonylureas (SU) and glinides to the advantage of new hypoglycaemics drugs. This intervention proved to be particularly useful and was further strengthened in 2022 following the entry of AIFA Nota 100, which allowed the prescription of newer molecules as to GP as cardiologists, nephrologist and internal medicine doctors. Aim of this study was to evaluate the impact of this territorial project, analyzing the trend of prescription of SU and of the other organ protective hypoglycemic drugs. Prescription of hypoglycemic drugs was retrieved through ATC classification system (ATC A10). In the ASL TC, subjects with pharmacologically treated diabetes has constantly grown in the years 2020-2023, from 5.5% to 6.2%, with a prevalence in males. Data showed that SU utilization is reduced by 75% from 2020 to 2023. A significant increase was appreciated for the new classes of drugs, greater for SGLT2i (+54%), in line with national scenario. The increase was also notable for GLP1RA (+51%), while DPP4i were essentially stable, thus representing 14% of hypoglycemic drugs prescribed by 2023. However, the rise in associations (SGLT2i+DPP4i) prescription was minimal.

KEY WORDS guidelines; AIFA nota 100; hypoglycemic drugs; prescriptive trend.

Riassunto

Nel 2019 la ASL Toscana Centro (TC) ha promosso il “Progetto Diabete” diretto ai medici di medicina generale (MMG) per favorire la deprescri-

zione di sulfaniluree (SU) e glinidi a vantaggio dei nuovi ipoglicemizzanti. Tale intervento si è rivelato particolarmente utile ed è stato ulteriormente potenziato nel 2022 a seguito dell'entrata in vigore della AIFA Nota 100, che ha consentito la prescrizione dei più recenti ipoglicemizzanti ai MMG così come a specialisti quali cardiologi, nefrologi e internisti.

L'obiettivo del presente studio è stato valutare l'impatto del progetto ed analizzare il trend prescrittivo di SU, glinidi e altri farmaci ipoglicemizzanti con effetto di prevenzione del danno d'organo. Nella ASL TC il diabete trattato farmacologicamente risulta avere una prevalenza in crescita negli anni dal 2020 al 2023, passando dal 5,5% al 6,2% con prevalenza nel sesso maschile. Mediante la lettura ottica delle ricette sono state tracciate le erogazioni relative a tutte le classi di farmaci antidiabetici (classe ACT A10). I dati mostrano come l'uso delle SU ha subito una riduzione del 75% dal 2020 al 2023; contestualmente si è apprezzato un significativo incremento per le nuove classi di farmaci, maggiore per gli SGLT2i (+ 54%), dato in linea con quello nazionale. Notevole il dato di aumento anche per i GLP-1 RA (+ 51%), mentre i DPP4i sono rimasti sostanzialmente stabili, rappresentando nel 2023 il 14% dei farmaci ipoglicemizzanti prescritti. Minimo invece l'incremento delle associazioni precostituite (SGLT2i+DPP4i).

PAROLE CHIAVE linee-guida; Nota 100; farmaci ipoglicemizzanti; andamento prescrittivo.

Introduzione

La ASL Toscana Centro (TC) nel 2019 ha promosso un progetto formativo e informativo dal nome "Progetto Diabete" con l'obiettivo di adeguare il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 (DM2) alle evidenze scientifiche indicate negli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana Diabetologia (SID)⁽¹⁾ (2018), poi riaggornate dalle Linee guida del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (2021)⁽²⁾. Tale programma ha permesso di perseguire l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci ipoglicemizzanti, con una forte riduzione del consumo di SU e glinidi e un maggiore arruolamento dei pazienti alle categorie terapeutiche più innovative. Il Progetto Diabete, svolto organizzando incontri tra specialisti diabetologi operanti nel territorio dell'azienda e le 45 Aggregazioni Funzionali

Territoriali (AFT) dei medici di medicina generale (MMG), ha permesso la diffusione di una maggiore conoscenza dei farmaci più innovativi per il trattamento della patologia e migliorato la consapevolezza di quanto proposto dalle linee guida; infine quanto discusso è stato tradotto in obiettivi specifici di appropriatezza prescrittiva inseriti tutt'oggi nell'Accordo Attuativo Aziendale⁽³⁾ con la Medicina Generale e nelle schede di budget per le Strutture di Diabetologia.

AIFA Nota 100⁽⁴⁾, pubblicata a gennaio 2022 e relativa a farmaci inibitori del SGLT2 (SGLT2i), agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1RA), inibitori del DPP4 (DPP4i) e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2 introduce alcune novità in merito a prescrivibilità e rimborsabilità. In particolare le categorie di farmaci in Nota a partire da febbraio 2022 possono essere prescritte tramite compilazione di schede cartacee o informatizzate mediante sistema web-based Tessera Sanitaria (TS) anche da MMG oltre che da medici specialisti del Servizio Sanitario Nazionale (SSN); fanno eccezione le associazioni precostituite o estemporanee di SGLT2i+DPP4i e SGLT2i+GLP1RA la cui prescrizione resta appannaggio degli specialisti.

La pubblicazione della Nota 100 ha offerto quindi ai MMG un'eccezionale opportunità nel realizzare e gestire in autonomia la migliore terapia farmacologica possibile per il paziente affetto da DM2, opportunità di cui è possibile beneficiare solo tramite conoscenza e consapevolezza dei trattamenti farmacologici disponibili. Grazie al lavoro svolto nella azienda ASL TC nel periodo precedente all'entrata in vigore della nota, i prescrittori aziendali, compresi i MMG, erano già ampiamente sensibilizzati all'uso corretto e appropriato delle nuove categorie di ipoglicemizzanti. Lo scopo del presente lavoro è sia di mostrare i dati di prevalenza del diabete e di utilizzo di SU e glinidi nella ASL TC, sia di presentare un'analisi di farmacoutilizzazione delle categorie di farmaci attualmente in Nota 100 nel periodo 2020-2023.

Materiali e metodi

L'analisi retrospettiva dei dati di farmacoutilizzazione è stata svolta dall'anno 2020 al 2023, tramite estrazione dall'applicativo Farmastat messo a disposizione dalla ditta Marno, aggiudicataria del servizio di lettura ottica delle ricette per la ASL TC. I dati sono relativi alle spedizioni di ricette nei canali

della convenzionata, della Distribuzione Per Conto (DPC) e della distribuzione diretta, indipendentemente dalla tipologia di prescrittore (specialista o MMG). La Classe ATC A10 identifica tutte le terapie farmacologiche attualmente disponibili per il trattamento del diabete, ragione per cui è stata usata per tracciare la patologia descrivendone la prevalenza epidemiologica e, tramite i suoi sottolivelli, per descrivere la prevalenza d'uso delle singole categorie terapeutiche incluse nell'analisi.

Le categorie farmacologiche in Nota 100 sono state suddivise in quattro gruppi: DPP4i (da soli o in associazione precostituita con metformina o pioglitazone), SGLT2i (da soli o in associazione precostituita con metformina), GLP1RA (da soli o in associazione precostituita con insuline), DPP4i+SGLT2i in associazione precostituita. I farmaci a base di SU e glinidi sono stati trattati come unica categoria farmacologica.

Relativamente alle due molecole empagliflozin e dapagliflozin, che dal 2022 hanno ricevuto la rimborsabilità anche per altre indicazioni non oggetto di Nota 100, le elaborazioni per gli anni 2022 e 2023 sono ristrette alle sole prescrizioni con apposizione della Nota 100 sulla ricetta. La prevalenza d'uso dei farmaci è stata espressa con l'unità di misura stan-

dard utilizzata a livello internazionale per la valutazione del consumo dei farmaci, che rapporta la dose definita giornaliera (DDD) alla popolazione di riferimento (*1000 ab die). La ASL TC nei quattro anni in analisi conta un numero medio di residenti pari a 1.608.196, di cui il 51% di sesso femminile.

Risultati

Nella ASL TC il diabete trattato farmacologicamente risulta avere una prevalenza in crescita negli anni dal 2020 al 2023 (Figura 1), passando da 5,5% a 6,2%. Il numero assoluto dei pazienti con diabete passa da 89.276 trattati del 2020 a 92.820 del 2021(+3,9%), si riduce a 90.565 nel 2022 (-2,4% vs 2021), infine aumenta fino ad arrivare nel 2023 ad un numero totale di pazienti diabetici trattati farmacologicamente pari a 98.396 (+8,6% vs 2022). I dati dimostrano che esiste costantemente una differenza di genere che vede i soggetti maschi più prevalenti rispetto alle donne: nel 2020 si registrano 46.370 uomini contro 42.906 donne (+15%) e tale gap risulta ancora più significativo nell'anno 2023, quando il numero di uomini sale a 52.392 contro 46.004 delle donne (+21,4%).

L'andamento temporale dei consumi delle SU e glinidi e delle categorie farmacologiche a Nota 100 è

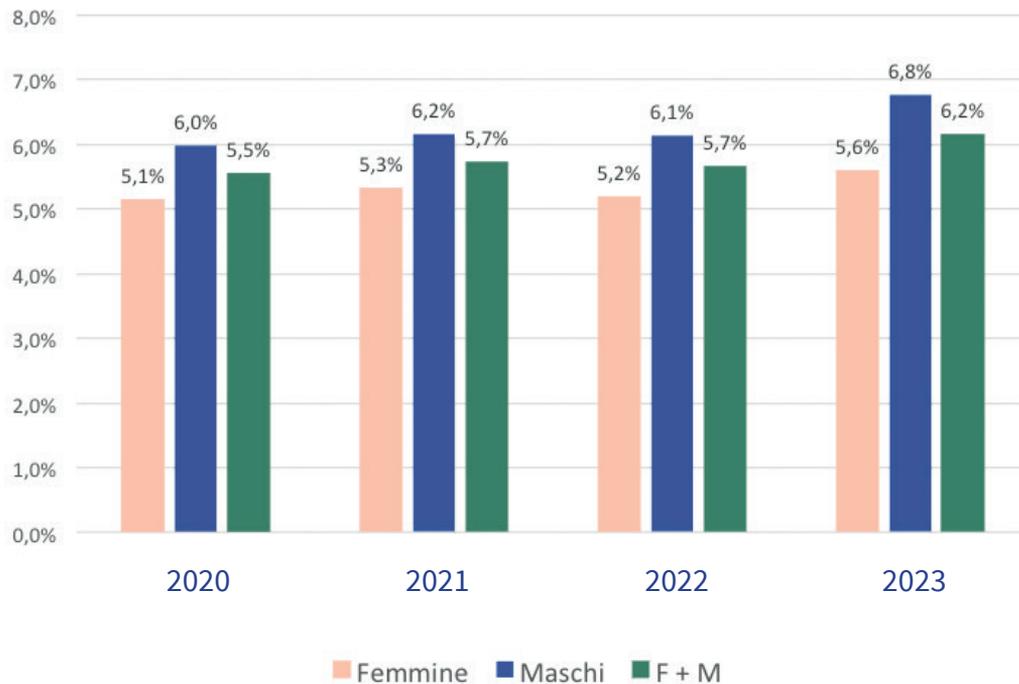


Figura 1 | Prevalenza totale e per sesso del diabete nella ASL Toscana Centro dal 2020 al 2023.

riportato in Figura 2 ed è calcolato in DDD*1000 ab/die. Per i DPP4i l'andamento è più o meno costante dal 2020 al 2022, mentre registra una riduzione nel 2023, attestandosi ad un valore di 4,6 DDD*1000 ab die (-23% vs 2022).

La categoria dei GLP1RA registra costanti aumenti: partendo da 2,8 DDD*1000 ab die nel 2020, il valore aumenta a 3,8 nel 2021, realizza la più alta percentuale di variazione nell'anno 2022 con 5,8 DDD*1000 ab die (+51%) e poi un ulteriore aumento nel 2023 fino a valori di 7,2.

Gli SGLT2i, che partono da un consumo del 2020 pari a 3 DDD*1000 ab die, registrano un lieve aumento d'uso negli anni 2021 e 2022, rispettivamente 4,1 e 4,3 DDD*1000ab die, per poi registrare il più alto dato di aumento nell'anno 2023, assestandosi a 6,6 DDD*1000 ab die (+54%).

Si registra un incremento dei consumi costante negli anni delle associazioni precostituite di DPP4i e SGLT2i, ma su valori molto inferiori rispetto alle altre categorie farmacologiche (Figura 2).

Infine, il consumo di SU e glinidi, pari a 4,4 DDD*1000 ab die nel 2020, subisce riduzioni progressive passando a 3,3 nel 2021, 2,2 nel 2022 fino ad un valore minimo di 1,1 nell'anno 2023.

I dati relativi alla percentuale dei pazienti diabetici in trattamento con le 5 categorie di farmaci in

esame sono rappresentati in figura 3. Nel 2020 il 13,6% dei pazienti diabetici è eletto a terapia a base di DPP4i, tale valore aumenta fino al 14,6% nel 2022, per poi ridursi al 14,1% nell'anno 2023. La categoria dei DPP4i associati a SGLT2i è ben poco rappresentata in tutto il quadriennio in analisi: nel 2020 lo 0,4% dei diabetici è eletto a tali associazioni, valore che registra negli anni un lieve costante aumento fino all'1,9% nel 2023. Gli SGLT2i, a cui sono eletti il 6,9% dei pazienti diabetici nell'anno 2020, registrano un marcato aumento nel periodo in esame, fino ad arrivare nel 2023 ad essere la categoria maggiormente rappresentata tra tutte quelle in analisi (20,8%). Anche i GLP1RA subiscono un costante aumento negli anni, passando dal 7% dell'anno 2020 al 16% del 2023. Per quanto riguarda SU e glinidi la percentuale di pazienti in trattamento si riduce costantemente negli anni, passando dall'8% del 2020 al 3% del 2023.

Discussione

Nella ASL TC la prevalenza del diabete sembrerebbe leggermente più bassa del dato nazionale: infatti in base ai dati ISTAT 2021⁽⁵⁾, ultimi disponibili, la prevalenza nazionale del diabete

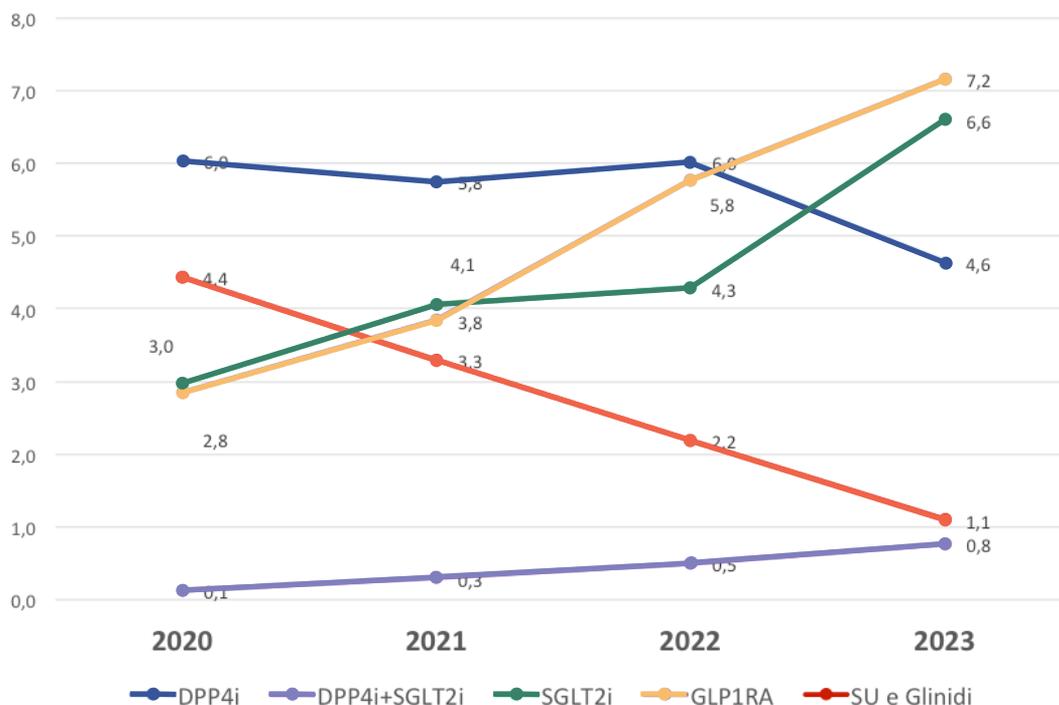


Figura 2 | Andamento temporale del consumo (DDD*1000ab/die) di SU e glinidi e delle categorie di ipoglicemizzanti attualmente sottoposte a Nota 100.

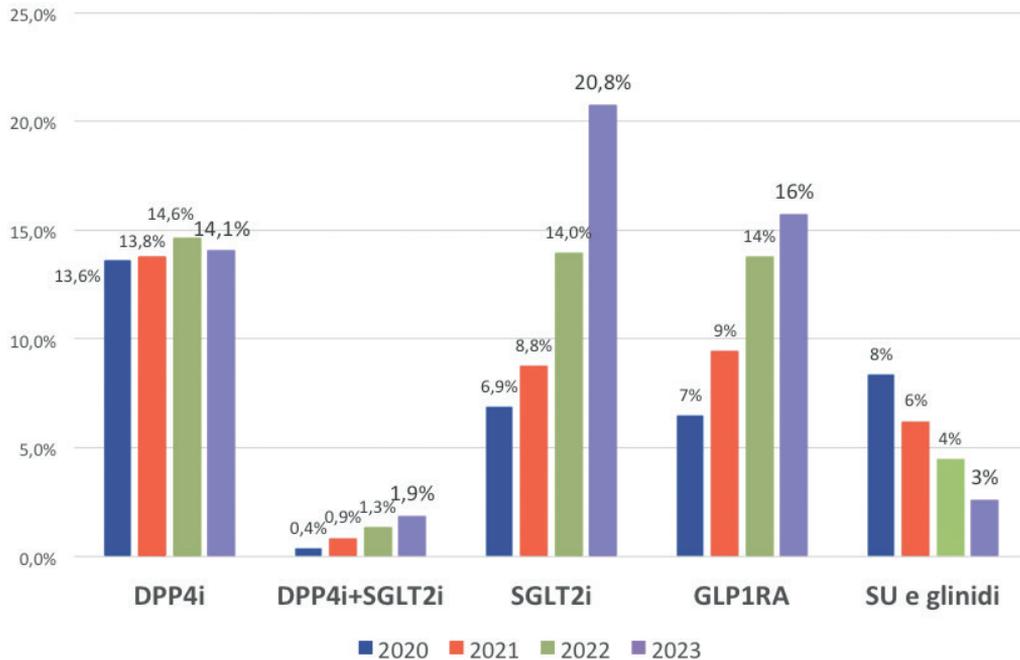


Figura 3 | Percentuale pazienti diabetici in trattamento con le categorie in esame; andamento 2020-2023.

è del 6,3%, contro un valore aziendale del 5,7% nello stesso anno, in crescita a valori del 6,2% nel 2023. C'è da considerare però che il dato a nostra disposizione individua solamente i pazienti diabetici in trattamento farmacologico ed è dunque sicuramente sottostimato rispetto alla prevalenza complessiva della patologia. Sia a livello nazionale che nella nostra elaborazione è inoltre visibile una differenza di genere che vede gli uomini maggiormente affetti da patologia diabetica.

La condivisione durante il “Progetto Diabete”, che si è svolto nel 2019, di quanto era previsto dalle Linee guida nazionali 2018 relativamente all'uso di SU e glinidi aveva già determinato dal 2019 al 2020 una riduzione del consumo di questi farmaci in termini di DDD*1000 ab die⁽⁶⁾. Questo trend in discesa viene riconfermato dal 2020 al 2023, arrivando a un uso davvero residuale (1,1 DDD*1000ab/die nel 2023) della categoria.

La riduzione dell'uso di categorie terapeutiche con scarsa efficacia terapeutica e non più raccomandate e la disponibilità di categorie che invece presentano evidenze scientifiche importanti, ha determinato un costante aumento dell'uso in particolare di SGLT2i e GLP1RA nella popolazione affetta da DM2. In generale la percentuale di pazienti diabetici eletti a

queste terapie passa da circa il 30% nel 2020 al 53% nel 2023.

L'incremento nell'utilizzo dei farmaci in Nota 100 a discapito delle categorie farmacologiche meno recenti è un dato registrato anche da AIFA a livello nazionale⁽⁷⁾. Inoltre si osservano proporzioni di crescita simili dai dati derivanti dall' Italian Barometer Diabetes Report⁽⁸⁾ in cui si associano interessanti aspetti relativi alla spesa pubblica: nel 2022 si è verificato un aumento della spesa e dei consumi per gli analoghi del GLP-1 (rispettivamente +66,3% e +57,2%), associato ad un aumento del costo medio per DDD del 5,8%. Anche le glifozine mostrano aumenti considerevoli sia della spesa (+34,4%) che dei consumi (+39,2%).

Questo trend può essere facilmente spiegato dalle evidenze crescenti di maggiore efficacia unite al minor rischio di ipoglicemie rispetto agli altri farmaci. Inoltre è evidente come la prescrizione si sia orientata sempre di più verso quelle categorie di farmaci, quali SGLT2i e GLP1RA, per le quali ci sono importanti evidenze sulla prevenzione cardiovascolare e sono dimostrati benefici per condizioni patologiche potenzialmente concomitanti con il DM2 quali scompenso cardiaco e malattia renale cronica^(9,10). Parallelamente la prescrizione di molecole di comprovata sicurezza ma con

effetto neutro dal punto di vista di cardio e nefroprotezione e che attualmente si posizionano come terza scelta nel trattamento del DM2, quali i DPP4i, è rimasta pressoché costante. D'altra parte, anche se i maggiori trials clinici comparano ogni classe di molecola rispetto al placebo, in un recente studio di simulazione in cui si effettuavano comparazioni head-to-head come atteso sia SGLT2i che GLP1RA erano associati a un ridotto rischio di eventi CV rispetto a DPP4i o SU, mentre i DPP4i erano associati a un rischio minore rispetto a SU⁽¹¹⁾.

Per quanto riguarda le due categorie attualmente più prescritte, è necessario evidenziare che l'incremento più significativo registrato nell'ultimo anno per i trattamenti a base di SGLT2i rispetto a quelli a base di GLP1RA è sicuramente influenzato, almeno in parte, dallo stato di carenza nazionale di alcune specialità a base di GLP1RA, iniziato nel marzo 2023 e ancora in essere.

Confrontando ancora l'andamento delle prescrizioni nella ASL TC con il dato nazionale, potremmo affermare che per quanto il trend nella prescrizione dei nuovi farmaci sia simile, non si raggiungono i dati di distribuzione percentuale per pazienti osservati ad esempio negli Annali AMD 2023 (DPP4i: 20; SGLT2i: 35.8 e GLP1RA: 31.7%), tuttavia è bene ricordare come i dati Annali facciano riferimento ai Centri Diabetologici aderenti, non considerando direttamente le prescrizioni effettuate nel territorio dai MMG⁽¹²⁾.

Riguardo ai dati nazionali sul consumo di SU e glinidi, il rapporto ARNO Diabete⁽¹³⁾, pubblicato per l'ultima volta nel 2019, mostrava per quell'anno ancora una significativa prescrizione di queste due categorie terapeutiche, rispettivamente pari al 17% e 9%.

Tuttavia un interessante lavoro condotto sulla casistica degli Annali 2010-20⁽¹⁴⁾ ha segnalato, anche a livello nazionale un decremento importante nella prescrizione delle SU già in anticipo rispetto all'entrata in vigore della Nota100, passando dal 30.7% al 12.9% al termine dell'osservazione (2020). La Monografia degli Annali 2021⁽¹⁵⁾ della regione Toscana mostra comunque come il calo nella prescrizione di SU e glinidi registrato in Toscana sia stato particolarmente significativo, con valori che passano rispettivamente da 27.9% a 6.2% e da 10.2% a 1% nel periodo esaminato. La nostra area è pertanto da considerarsi virtuosa e l'intervento formativo/educativo efficace.

Conclusioni

La disponibilità di farmaci di efficacia comprovata, esenti dal rischio di ipoglicemie e con evidenze sulla prevenzione cardiovascolare ha rappresentato sicuramente un passaggio importante nel processo di miglioramento delle cure per i pazienti affetti da diabete di tipo 2. La stretta collaborazione tra specialisti e MMG e la condivisione dei percorsi assistenziali, obiettivi perseguiti dal "Progetto Diabete", ha consentito un progressivo spostamento dei pazienti verso le terapie maggiormente raccomandate dalle linee guida già dal 2019. L'entrata in vigore della Nota 100 a gennaio 2022 ha poi ulteriormente agevolato questa transizione, mettendo a disposizione dei MMG tutti gli strumenti per trattare adeguatamente i pazienti in autonomia, semplificando i percorsi e alleggerendo le procedure burocratiche. Nei prossimi anni sarà interessante valutare come questo processo di ottimizzazione delle cure si tradurrà in effettivi benefici in termini di salute sulla popolazione.

Bibliografia

1. Standard italiani della cura del Diabete Mellito - Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID), 2018.
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia SID AMD - La terapia del diabete mellito tipo 2, 2021.
3. Azienda USL Toscana Centro Repertorio di indicatori per le schede di budget di attività 2021-2023, <https://www.uslcentro.toscana.it/index.php/component/attachments/download/138658>
4. e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2, 2021.
4. G.U. n. 19 del 25 gennaio 2022 - Istituzione della 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. (Determina n. 19/2022).
5. <https://www.camera.it/temiap/2023/09/13/OCD177-6666.pdf> ultima consultazione 20/08/2024.
6. Peluso E, Batacchi P, Burla MC, et al. Integration between general practice and hospital specialty for drug prescription appropriateness: the Diabetes Project of the Local Health Service Tuscany Centre. JAMD Vol. 24/3, 2021.
7. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728125/NOTA_100_18mesi_28.11.2023.pdfultima consultazione 20/08/2024.
8. 17 Italian Barometer Diabetes Report, i dati sul diabete in Italia, IBDO Foundation, 2024.
9. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol 10;83:503-528. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920, 2021.

10. Michos ED, Bakris GL, Rodbard HW, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: A review of their kidney and heart protection. *Am J Prev Cardiol* 24;14:100502. doi:10.1016/j.ajpc.2023.100502, 2023.
11. Xie Y, Bowe B, Xian H, et al. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: emulation of a randomised target trial using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11(9):644-656. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00171-7, 2023.
12. Russo G, De Cosmo S, Di Bartolo P, et al. The quality of care in type 1 and type 2 diabetes - A 2023 update of the AMD Annals initiative. *Diabetes Res ClinPract* 213:111743. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111743, 2024.
13. Osservatorio Arno Diabete 2019, il profilo assistenziale della popolazione con diabete, Rapporto 2019 Volume XXXI - Collana Rapporti Arno, www.arno.cineca.it.
14. Le Monografie degli Annali AMD 2021 Valutazione longitudinale degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 nella regione Toscana Edizioni Idelson-Gnocchi, 2023.
15. Baccetti F, Crisafulli C, Andreozzi F, et al. Profiles of sulfonylurea use in Diabetes Mellitus type 2: an analysis of clinical practice over the last 10 years. *Diabetes Res ClinPract* 214:111781. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111781, 2024.