Evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella regione Toscana: analisi integrata dei dati di utilizzo e sicurezza, e ruolo della Nota 100 AIFA

Dr. Giada Crescioli (PI), Dr. Sabrina Giometto, Dr. Costanza Cacini, Prof. Alfredo Vannacci, Anastasia Canonico, Prof. Ersilia Lucenteforte – Università di Firenze
Dr. Anna Girardi, Dr. Giuseppe Roberto, Dr. Rosa Gini – ARS Toscana
Dr. Janette Monzillo - Regione Toscana

Domanda

Qual è stata l'evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella Regione Toscana nel periodo che comprende l'introduzione della Nota AIFA 100, che disciplina i criteri di rimborsabilità dei farmaci per il trattamento del diabete, e il suo aggiornamento? I dati relativi alla sicurezza possono integrare l'interpretazione dei dati di utilizzo?

Contesto della domanda

La gestione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) si è modificata nel corso del tempo grazie all'introduzione di diverse classi farmacologiche: inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4), inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Più recentemente, con l'avvento della tirzepatide, *first in class* dei doppi agonisti recettoriali GIP e GLP-1) rimborsato dal 23 febbraio 2025 per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, la terapia permette di agire, oltre che sul controllo glicemico, anche sulla protezione cardio-renale e sulla gestione del peso corporeo [1]. Attraverso la pubblicazione della Nota 100 nel 2022 (Determina n. 19/2022) e la sua successiva modifica nel 2025 (Determina n. 1037/2025), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha reso possibile per il medico di medicina generale prescrivere i farmaci appartenenti a queste classi secondo uno schema gerarchico che tiene in considerazione i trattamenti già fatti (es. metformina) e le condizioni cliniche del paziente, tra cui obesità, malattia renale cronica, malattia o rischio cardiovascolare (CV), scompenso cardiaco [2]. Nel 2024 la spesa e i consumi di antidiabetici sono cresciuti soprattutto per la diffusione di GLP-1 agonisti e SGLT2 inibitori, con l'ingresso di nuove molecole come la tirzepatide,

a maggior costo per giornata di terapia, che rende rilevante descriverne l'utilizzo a livello regionale [3].

Questo studio nasce con l'intento di descrivere l'andamento della prevalenza e incidenza d'uso dei farmaci antidiabetici nel periodo 2016-2025 in Regione Toscana e le caratteristiche dei nuovi utilizzatori di questi farmaci, particolarmente prima e dopo l'introduzione della Nota 100 AIFA e sua successiva modifica. Inoltre, l'analisi delle schede di segnalazione presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per la Regione Toscana ha permesso di descrivere gli eventi avversi (*adverse drug events*, ADEs) che sono stati riportati per questi farmaci e di valutare se l'andamento delle prescrizioni fosse associato a problemi di *safety*.

Lo studio è registrato nel Catalogo EMA (EUPAS1000001050) e lo script di esecuzione dello studio è disponibile presso il repository pubblicamente accessibile al seguente link https://github.com/CentroRegionaleFVToscana/antidiabetici.

Come siamo arrivati alla risposta

Studio di Farmacoutilizzazione

Per rispondere al quesito di ricerca, abbiamo condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo, basato sui flussi sanitari amministrativi della Regione Toscana custoditi presso l'Agenzia Regionale di Sanità (ARS), che coprono circa 3,7 milioni di assistiti (~6% della popolazione nazionale). La coorte è stata definita a partire da tutti i soggetti registrati in anagrafe sanitaria tra il 1° gennaio 2016 e il 31 dicembre 2025, e con almeno una dispensazione di un farmaco antidiabetico di interesse (DPP4i, SGLT2i, tirzepatide, GLP1-RA e relative associazioni precostituite ed estemporanee, individuati tramite le classi ATC previste dalla Nota 100 AIFA). Le dispensazioni sono state ricercate sia nel flusso delle prestazioni farmaceutiche convenzionate sia in quello dei farmaci erogati direttamente dalle strutture sanitarie.

Per ciascun soggetto, alla data indice (prima dispensazione osservata nel periodo di studio), abbiamo rilevato età, sesso e Area Vasta di appartenenza.

Per ogni soggetto incluso abbiamo inoltre rilevato, nei due anni precedenti la data indice, le dispensazioni di metformina, di altri farmaci antidiabetici e di farmaci appartenenti a un'altra delle classi in studio, e la presenza delle comorbidità previste dalla scheda di valutazione della Nota 100, identificate nei flussi con gli algoritmi riportati nella **Tabella I** dell'**Appendice 1**. Le coorti sono definite per classe, e chi inizia due classi diverse entra in due coorti.

All'interno del periodo di studio abbiamo distinto tre periodi, in base all'evoluzione normativa: «pre-Nota 100», dal 1/1/2016 al 25/1/2022; «Nota 100», dal 26/1/2022 al 5/8/2025; «modifica Nota 100», dal 6/8/2025 al 31/12/2025 [4;5].

La **Figura 1** riporta, per ciascun anno dal 2016 al 2025 e per ciascuna Area Vasta, gli utilizzatori di ogni classe ogni 1.000 residenti adulti, cioè le persone con almeno una dispensazione nell'anno, già in trattamento o al primo uso (**pannello A**), e i soli nuovi utilizzatori (**pannello B**). In Toscana gli utilizzatori di SGLT2i passano da 0,9 per 1.000 adulti nel 2016 a 18,0 nel 2025, quelli di GLP1-RA da 1,1 a 11,1, quelli di DPP4i da 3,4 a 5,9. I nuovi utilizzatori di SGLT2i raddoppiano fra il 2021 e il 2022, da 1,5 a 3,1 per 1.000, e continuano a crescere fino a 6,2 nel 2025; quelli di GLP1-RA salgono da 1,8 a 2,6 nel 2022 e restano poi fra 2,2 e 2,5. La tirzepatide, rimborsata dal 23 febbraio 2025, conta nel 2025 1,8 utilizzatori per 1.000 adulti. Le tre Aree Vaste seguono lo stesso andamento, con i valori più alti nel Nord Ovest per SGLT2i e GLP1RA (20,0 e 13,5 per 1.000 nel 2025).

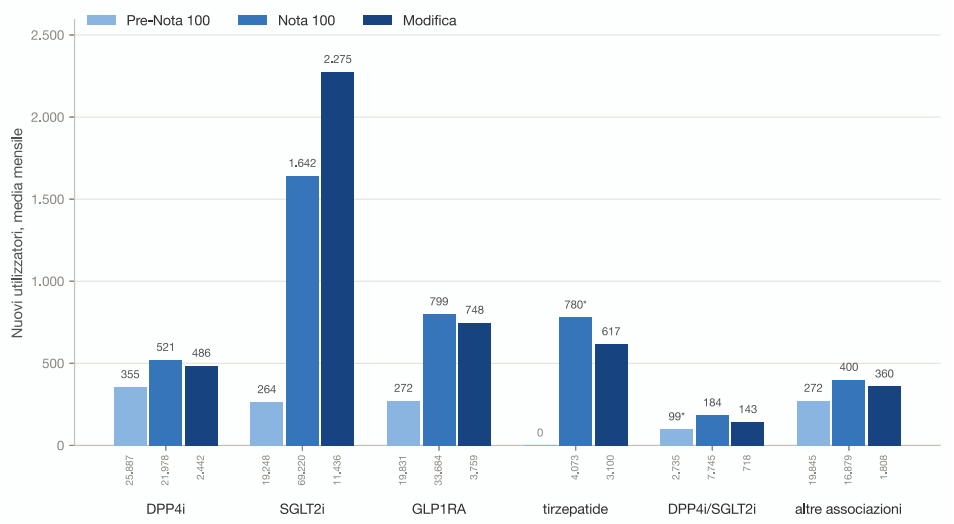
Figura 1
Utilizzatori prevalenti (A) e nuovi utilizzatori (B) di antidiabetici ogni 1.000 residenti adulti, per anno, classe e Area Vasta. Toscana, 2016-2025



Gli utilizzatori dell'anno comprendono chi era già in trattamento e chi lo inizia. L'area grigia indica il periodo della Nota 100 (26/1/2022-31/7/2025).

Poiché i tre periodi hanno durata diversa, per ciascuna classe abbiamo calcolato il numero medio mensile di nuovi utilizzatori, dividendo i nuovi utilizzatori del periodo per i mesi in cui la classe era rimborsabile: l'intero periodo per DPP4i, SGLT2i, GLP1-RA e altre associazioni (72,8, 42,2 e 5,0 mesi), i mesi dal 23 febbraio 2025 per la tirzepatide (5,2 nel periodo «Nota 100») [4] e quelli dal 6 ottobre 2019 per le associazioni DPP4i/SGLT2i (27,7 nel periodo «pre-Nota 100») [5]. La **Figura 2** presenta questi valori per classe e periodo.

Figura 2
Numero medio mensile di nuovi utilizzatori di antidiabetici per classe e periodo



Il numero di nuovi utilizzatori del periodo è diviso per i mesi in cui la classe era rimborsabile; per tirzepatide (dal 23/2/2025) e associazioni DPP4i/SGLT2i (dal 6/10/2019) i mesi sono meno di quelli del periodo e il valore è marcato con un asterisco. Sotto le barre il numero di nuovi utilizzatori del periodo.

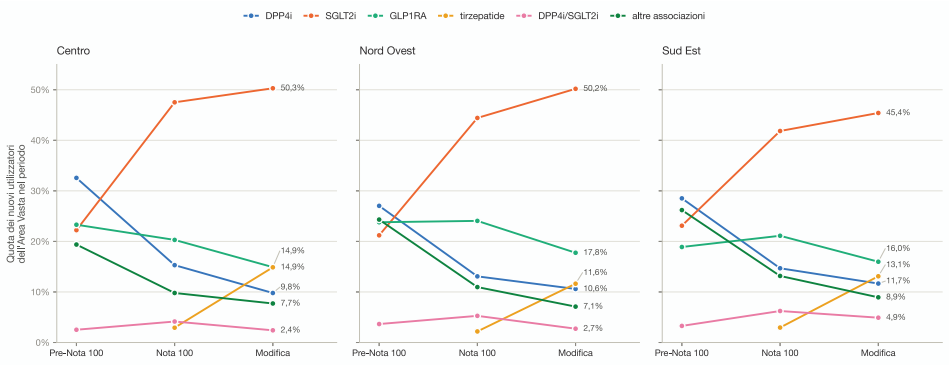
Dopo l'introduzione della Nota 100 i nuovi utilizzatori di SGLT2i passano da 264 a 1.642 al mese, oltre sei volte il valore precedente, e dopo la modifica salgono a 2.275 (+39%). I GLP1-RA passano da 272 a 799 e restano su valori simili nell'ultimo periodo (748). I DPP4i crescono in misura minore, da 355 a 521, e scendono a 486 dopo la modifica; le associazioni DPP4i/SGLT2i passano da 99 a 184 e poi a 143, le altre associazioni da 272 a 400 e poi a 360. La tirzepatide conta 780 nuovi utilizzatori al mese nei cinque mesi fra la rimborsabilità e la modifica della Nota, e 617 nei cinque mesi successivi.

Sommando le classi, i nuovi inizi di trattamento passano da 1.202 al mese prima della Nota 100 a 3.643 durante la Nota 100, circa il triplo, e a 4.628 dopo la modifica (+27%); in questa somma chi inizia due classi è contato due volte. Le variazioni osservate coincidono temporalmente con l'introduzione della Nota 100 e con i suoi successivi aggiornamenti. Tuttavia, trattandosi di un'analisi descrittiva i dati non permettono di stabilire la quota di variazione attribuibile alle modifiche normative.

La **Figura 3** mostra, per ciascuna Area Vasta (Centro, Nord Ovest e Sud Est) e per ciascun periodo, la quota dei nuovi utilizzatori di ogni classe sul totale dei nuovi utilizzatori delle classi considerate. L'andamento è sostanzialmente concordante nelle tre Aree Vaste. La quota degli SGLT2i, tra il 21% e il 23% prima della Nota 100, sale dopo la sua introduzione e nel periodo successivo alla modifica raggiunge il 50,3% al

Centro, il 50,2% nel Nord Ovest e il 45,4% nel Sud Est. Nello stesso arco la quota dei DPP4i scende dal 27-33% al 10-12% e quella delle altre associazioni dal 19-26% al 7-9%. La tirzepatide, assente prima della Nota 100, rappresenta nell'ultimo periodo fra l'11,6% e il 14,9% dei nuovi utilizzatori; la quota dei GLP1-RA resta fra il 19% e il 24% fino alla modifica e scende al 15-18% nell'ultimo periodo.

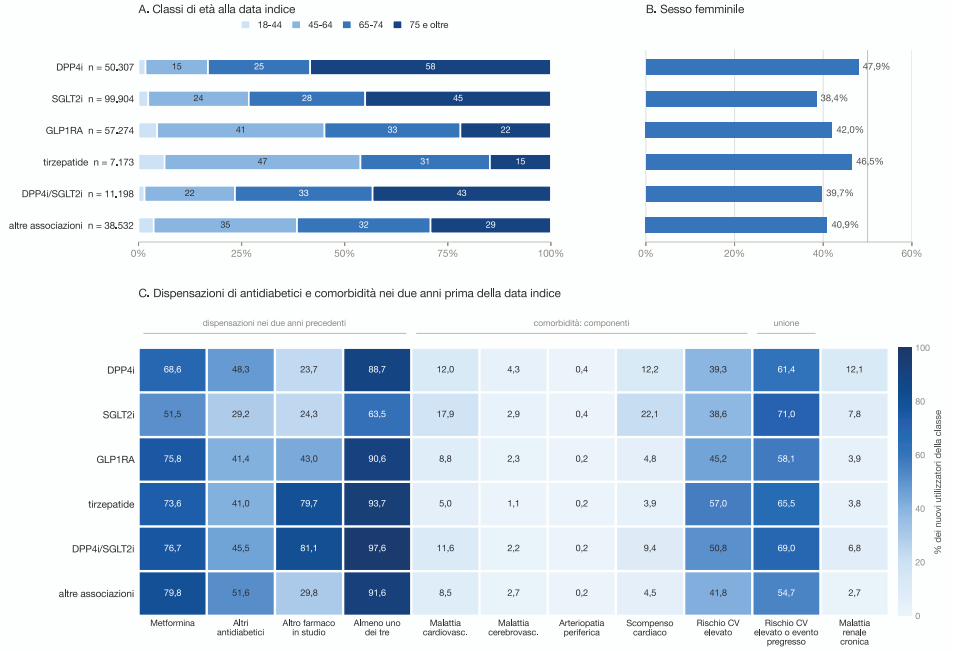
Figura 3
Quota dei nuovi utilizzatori di ciascuna classe sul totale dei nuovi utilizzatori delle classi considerate, per Area Vasta e periodo



Le quote descrivono la composizione dei nuovi utilizzatori: la quota di una classe può diminuire mentre il numero dei suoi nuovi utilizzatori resta simile o cresce, come accade per i GLP1-RA (**Figura 2**).

La **Figura 4** descrive i nuovi utilizzatori di ciascuna classe nell'intero periodo 2016-2025. I nuovi utilizzatori di DPP4i sono prevalentemente anziani, con il 58% di età pari o superiore a 75 anni, mentre fra quelli di GLP1-RA e di tirzepatide prevale la fascia tra 45 e 64 anni (41% e 47%) (**Figura 4A**). La quota di donne va dal 38,4% tra i nuovi utilizzatori di SGLT2i al 47,9% fra quelli di DPP4i (**Figura 4B**).

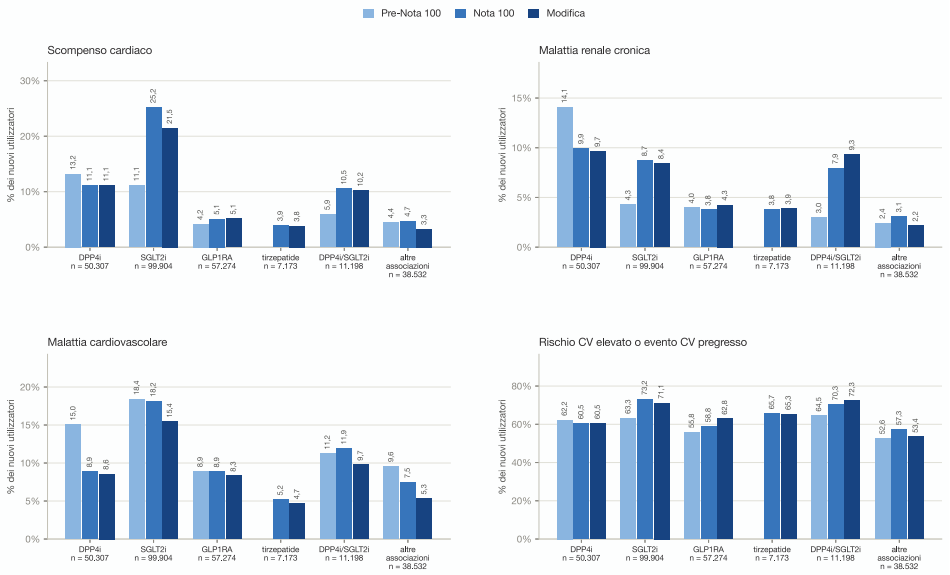
Figura 4
Caratteristiche dei nuovi utilizzatori di antidiabetici per classe, 2016-2025: classi di età alla data indice (A), sesso femminile (B), dispensazioni di antidiabetici e comorbidità nei due anni precedenti la data indice (C)



Le sei coorti sono definite per classe e sono parzialmente sovrapposte: chi inizia due classi entra in due coorti. «Almeno uno dei tre»: metformina, altri antidiabetici o un farmaco di un'altra delle classi in studio. Dentro ciascuna classe i numeri rappresentano le percentuali dei nuovi utilizzatori.

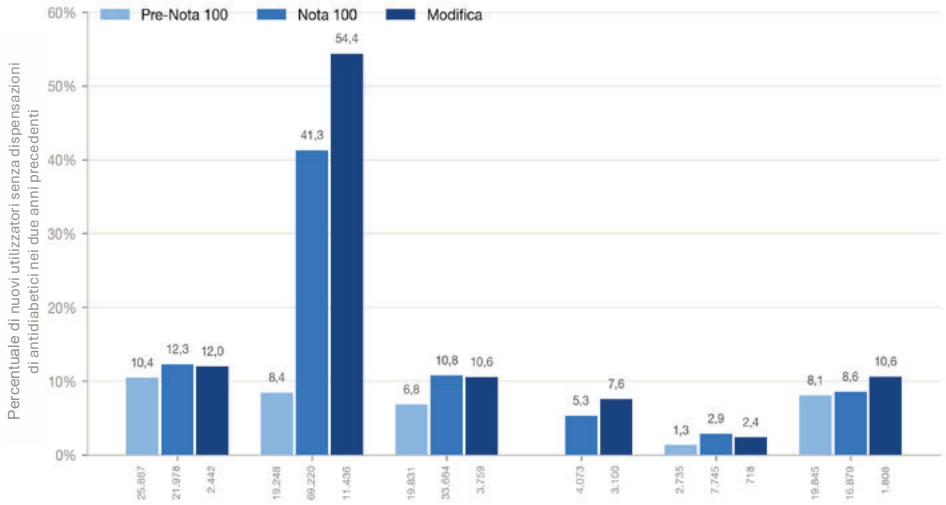
Nella **Figura 5** la quota di nuovi utilizzatori con scompenso cardiaco, malattia renale cronica, malattia cardiovascolare e rischio cardiovascolare elevato o evento cardiovascolare pregresso è riportata per classe e periodo. Le variazioni più marcate riguardano gli SGLT2i: lo scompenso cardiaco passa dall'11,1% prima della Nota 100 al 25,2% durante la Nota 100 (21,5% dopo la modifica), la malattia renale cronica dal 4,3% all'8,7% (8,4%) e il rischio cardiovascolare elevato o evento pregresso dal 63,3% al 73,2% (71,1%). Tra i nuovi utilizzatori di DPP4i diminuiscono la malattia renale cronica, dal 14,1% al 9,9% (9,7% dopo la modifica), e la malattia cardiovascolare, dal 15,0% all'8,9% (8,6%). Tra i nuovi utilizzatori di tirzepatide condizioni quali lo scompenso cardiaco, la malattia renale cronica e la malattia cardiovascolare restano fra il 3,8% e il 5,2% nei periodi "Nota 100" e "modifica Nota 100", mentre circa il 65% ha un rischio cardiovascolare elevato o un evento pregresso.

Figura 5
Quota di nuovi utilizzatori con scompenso cardiaco, malattia renale cronica, malattia cardiovascolare e rischio cardiovascolare elevato o evento cardiovascolare pregresso nei due anni precedenti la data indice, per classe e periodo



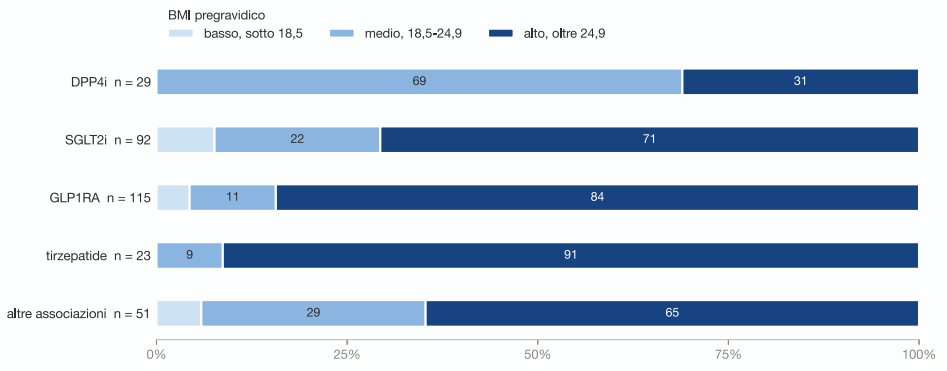
Nei due anni precedenti la data indice, una dispensazione di metformina riguarda fra il 69% e l'80% dei nuovi utilizzatori nelle diverse classi, con l'eccezione degli SGLT2i (51,5%). Quattro nuovi utilizzatori di tirzepatide su cinque (79,7%), e una quota simile fra quelli delle associazioni DPP4i/SGLT2i (81,1%), avevano ricevuto un farmaco di un'altra delle classi in studio; la quota è del 43,0% fra i GLP1-RA e fra il 24% e il 30% nelle altre classi. Il 36,5% dei nuovi utilizzatori di SGLT2i non aveva ricevuto alcun antidiabetico nei due anni precedenti, contro una quota fra il 2,4% e l'11,3% nelle altre classi (**Figura 4C**), e la quota cresce nel tempo, dall'8,4% prima della Nota 100 al 54,4% dopo la modifica (**Figura 6**). I flussi non permettono di distinguere fra persone con diabete di nuova diagnosi e persone che ricevono un SGLT2i per scompenso cardiaco o malattia renale cronica in assenza di diabete, un uso che la Nota 100, dedicata al diabete di tipo 2, non regola.

Figura 6
Quota di nuovi utilizzatori senza dispensazioni di metformina, di altri antidiabetici o di farmaci di un'altra delle classi in studio nei due anni precedenti la data indice, per classe e periodo. Sotto le barre il numero di nuovi utilizzatori del periodo.



In una sottopopolazione di nuove utilizzatrici con un parto registrato nel Certificato di Assistenza al Parto nei tre anni precedenti la data indice (315 in tutto, contate per classe) abbiamo descritto l'indice di massa corporea (*body mass index,* BMI) misurato all'inizio della gravidanza (**Figura 7**). Il BMI è stato calcolato utilizzando i dati di peso e altezza registrati prima della gestazione e categorizzato in basso (BMI<18,5; sottopeso), medio (BMI compreso tra 18,5-24,9; normopeso) e alto (BMI>24,9; sovrappeso-obesità) [6]. Il BMI era superiore a 24,9 nel 91% delle donne che hanno iniziato la tirzepatide, nell'84% di quelle che hanno iniziato un GLP1-RA, nel 71% per gli SGLT2i e nel 65% per le altre associazioni, contro il 31% delle nuove utilizzatrici di DPP4i. Il parto precede l'inizio del farmaco, quindi il dato non riguarda l'esposizione in gravidanza; la sottopopolazione è piccola e selezionata, e i flussi non indicano per quale motivo il farmaco sia stato prescritto (Figura 7).

Figura 7
BMI pregravidico delle nuove utilizzatrici con un parto registrato nel Certificato di Assistenza al Parto nei tre anni precedenti la data indice, per classe, periodi cumulati. Non riportata la classe DPP4i/SGLT2i, con cinque donne

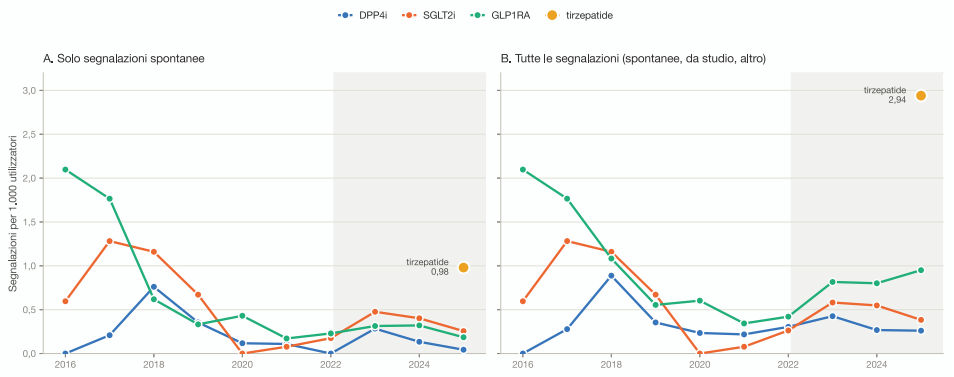


STUDIO DI FARMACOVIGILANZA

L'analisi dei dati di Farmacovigilanza è stata effettuata analizzando le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco raccolte per la Regione Toscana all'interno della RNF nel periodo 2016-2025 per i principi attivi appartenenti alle classi di interesse. Dal 2016 al 2025 sono state raccolte un totale di 425 schede di segnalazione, 48,9% riferite a soggetti di sesso femminile, con un'età media di 67 anni (64% over 65 anni d'età). Delle 425 schede totali, 151 (35%) riportano come farmaco sospetto un principio attivo appartenente alla classe dei GLP1-RA, 106 (25%) un principio attivo appartenente alla classe degli SGLT-2i, 59 (14%) alla classe dei DPP4i e 21 (5%) riferite alla tirzepatide. In media, i pazienti erano esposti ad una media di 1 farmaco sospetto e 2 farmaci concomitanti, per una media complessiva di 4 farmaci. In linea con i dati riportati nelle schede tecniche dei vari farmaci, fra gli ADEs maggiormente riportati troviamo nausea e vomito per gli GLP1-RA, infezione urinaria e astenia per gli SGLT-2i, ipoglicemia e pemfigoide bolloso per i DPP4i, nausea e capogiro per la tirzepatide. Lo studio del nesso di causalità ha permesso di identificare come "possibilmente" e "probabilmente" correlati all'utilizzo dei farmaci rispettivamente il 74 e il 26% degli ADEs riportati nelle schede di segnalazione.

La **Figura 8** mostra l'andamento annuale del tasso di segnalazione di sospette reazioni avverse per 1.000 utilizzatori delle principali classi di antidiabetici: il pannello A considera le sole segnalazioni spontanee, il pannello B anche quelle provenienti da studi. Il denominatore è costituito dagli utilizzatori annuali della classe in Toscana; sono state incluse le 337 schede attribuibili a una singola classe farmacologica, escludendo le associazioni di più principi attivi.

Figura 8
Tasso di segnalazione di sospette reazioni avverse ogni 1.000 utilizzatori, per anno e classe: solo segnalazioni spontanee (A), segnalazioni spontanee e da studio (B)



Schede attribuibili a una sola classe (337 su 425). L'area grigia indica gli anni dall'introduzione della Nota 100.

Per le sole segnalazioni spontanee si osserva nel complesso una riduzione dei tassi nel periodo di studio. I GLP1-RA presentano i valori più elevati nei primi anni (circa 2,1 per 1.000 utilizzatori nel 2016 e 1,8 nel 2017), seguiti da una marcata diminuzione. Per gli SGLT2i il tasso, superiore a 1 per 1.000 nel 2017-2018, si riduce progressivamente e rimane generalmente inferiore a 0,5 negli anni recenti. I DPP4i mostrano valori più contenuti, con un picco nel 2018 e livelli bassi successivamente. Nel 2025 la tirzepatide registra un tasso di circa 0,98 per 1.000 utilizzatori.

Includendo le segnalazioni da studi (pannello B), i tassi risultano più elevati soprattutto negli anni recenti, in particolare per GLP1-RA e tirzepatide: quest'ultima raggiunge nel 2025 un tasso complessivo di 2,94 per 1.000, nettamente superiore a quello delle sole segnalazioni spontanee. Anche per i GLP1-RA si osserva, dal 2022, un incremento del tasso complessivo non altrettanto evidente nella segnalazione spontanea.

Nel complesso, l'aumento delle segnalazioni complessive negli anni recenti non corrisponde necessariamente a un aumento della segnalazione spontanea, ma risente in misura rilevante del crescente contributo delle segnalazioni da studi. L'andamento temporale dei dati di farmacovigilanza va quindi interpretato distinguendo la fonte della segnalazione e non può essere considerato, da solo, un indicatore diretto di peggioramento del profilo di sicurezza dei farmaci.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Fra il 2016 e il 2025, in Toscana, l'uso dei farmaci antidiabetici considerati è cresciuto: gli utilizzatori di SGLT2i sono passati da meno di 1 a 18 ogni 1.000 adulti e quelli di GLP1-RA da 1 a 11. Dopo l'introduzione della Nota 100, nel 2022, i

nuovi inizi di trattamento sono passati da circa 1.200 a circa 3.600 al mese, e dopo la sua modifica a circa 4.600. La crescita maggiore riguarda gli SGLT2i, i cui nuovi utilizzatori hanno più spesso scompenso cardiaco, malattia renale cronica o rischio cardiovascolare elevato e, in misura crescente, non avevano ricevuto antidiabetici nei due anni precedenti. La tirzepatide, rimborsata dal febbraio 2025, è stata iniziata da 780 persone al mese, e quattro su cinque avevano già ricevuto un altro dei farmaci in studio. L'andamento è stato simile nelle tre Aree Vaste.

Il tasso di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse è rimasto dal 2019 sotto 1 ogni 1.000 utilizzatori in tutte le classi e si è ridotto nel tempo, quindi la crescita dell'uso non si è accompagnata a un aumento della segnalazione spontanea; l'aumento delle segnalazioni complessive negli ultimi anni dipende soprattutto da quelle nate da studi. Questi dati descrivono l'evoluzione dell'utilizzo dei farmaci, ma trattandosi di un'analisi osservazionale descrittiva, non permettono di giudicare l'appropriatezza delle singole prescrizioni né di stabilire una relazione causale tra le variazioni osservate e l'introduzione o l'aggiornamento della Nota 100.

Riferimenti bibliografici

[1] Gieroba B, Kryska A, Sroka-Bartnicka A. Type 2 diabetes mellitus - conventional therapies and future perspectives in innovative treatment. Biochem Biophys Rep. 2025 May 2;42:102037

[2] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Attivazione della prescrizione informatizzata dei farmaci in Nota 100 da parte dei Medici di Medicina Generale tramite il sistema TS. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-della-prescrizione-informatizzata-dei-farmaci-in-nota-100-da-parte-dei-medici-di-medicina-generale-tramite-il-sistema-ts

[3] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale OsMed (2024). Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2024

[4] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Comunicazione del 24 febbraio 2025 sulla rimborsabilità di Mounjaro (tirzepatide) dal 23 febbraio 2025. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/farmaci-diabete-mellito-tipo-2-rimborsabilita-tirzepatide

[5] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina n. 1377/2019 del 16 settembre 2019, riclassificazione del medicinale per uso umano «Qtern» (saxagliptin/dapagliflozin). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale n. 234 del 5 ottobre 2019.

[6] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Obesità - Informazioni generali. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/obesita/

Appendice

Tabella I. Elenco delle patologie considerate nello schema prescrittivo della NOTA 100 AIFA e rispettivi algoritmi di identificazione

Patologia	Componenti della patologia secondo Nota 100 AIFA	Descrizione algoritmo d'identificazione	Codici*
Malattia cardiovascolare	cardiopatia ischemica e coronaropatia[1]	≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] OR ≥2 [FED/SPF], nei 2 anni precedenti la data indice	SPF/FED: ATC C01DA SDO: ICD9CM 410*-414* SEA: ICD9CM 414
	infarto miocardico acuto[2]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 410*
	bypass aortocoronarico[2]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9PROC 36.10-36.19
	procedura di rivascolarizzazione coronarica/ angioplastica coronarica[3]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9PROC 00.66, 36.06, 36.07
Malattia cerebrovascolare	pregresso ictus[1,2]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 430, 431, 432, 433. x1, 434.x1 , 436
	attacco ischemico transitorio[4]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 435*
	rivascolarizzazione carotidea[3]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9PROC 00.61, 00.63
Arteriopatia periferica[2]		≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 440.1, 440.2, 440.3, 440.8, 440.9
Rischio CV elevato in assenza di malattia CV conclamata (definita come malattia cardiovascolare OR malattia cerebrovascoalre OR arteriopatia periferica)	Danno vascolare aterosclerotico documentato**§**	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 440.0, 433.x0
	Danno a organo target**§**	≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] nei 2 anni precedenti la data indice	SEA: CMN 023, 0031 SDO: ICD9CM 250.4*, 362.0, 429.3
	Fattori di rischio: ALMENO 3 TRA a. età >50 anni b. dislipidemia c. obesità[4] d. ipertensione[1] e. fumo di sigaretta[4]	a. anagrafe sanitaria, alla data indice b. ≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] nei due anni precedenti la data indice OR ≥ 2 [FED/SPF] nell'anno precedente c. ≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice d. ≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] OR ≥ 2 [FED/SPF], nei 2 anni precedenti la data indice e. ≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	a. età >50 anni b. FED/SPF: ATC ATC C10* SDO: ICD9CM 272.0, 272.1, 272.3, 272.4 SEA: CMN 025 c. SDO: ICD9CM 278.0*, 278.1, 278.8, 649.1*, 649.2*, V45.86 d. FED/SPF: ATC C09*, C02*, C07*, C08C SDO: ICD9CM 401*, 402*, 403*, 404*, 405*, 362.11 SEA: ICD9CM 000, 401, 402, 403, 404, 405 e. SDO: ICD9CM 305.1

Tabella I *(segue)*. Elenco delle patologie considerate nello schema prescrittivo della NOTA 100 AIFA e rispettivi algoritmi di identificazione

Patologia	Componenti della patologia secondo Nota 100 AIFA	Descrizione algoritmo d'identificazione	Codici*
Scompenso cardiaco#[1,2]		≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 428*, 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93 SEA: ICD9CM 428
Malattia renale cronica#[1]		≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] OR [FED/SPF] ([Alg1] OR [Alg2]) nei 2 anni precedenti la data indice	SPF/FED: [Alg1] ATC C09C* AND C09B* AND M04AA01 SPF/FED: [Alg2] ATC B03XA01 OR V03AE03 OR V03AE02 OR V03AE01 OR H05BX02 OR B03XA02 OR H05BX01 SDO: ICD9CM 582.0*, 582.1*, 582.2*, 582.3*, 582.4*, 582.5*, 582.6*, 582.7*, 582.8*, 582.9*, 581*, 753.1*, 590.00, 590.01, 589.0*, 585*, 586* SEA: ICD9CM 585

I codici di diagnosi ICD9CM saranno ricercati tra le diagnosi registrate in qualsiasi posizione.

§ Per evitare sovrapposizioni tra le diverse categorie cliniche previste dalla Nota 100, gli algoritmi utilizzati per identificare il danno vascolare aterosclerotico documentato e il danno d'organo target sono stati costruiti escludendo i codici diagnostici, di esenzione e farmaceutici già impiegati per l'identificazione delle altre condizioni presentate in tabella, in particolare della malattia cardiovascolare conclamata, dell'ipertensione arteriosa e della malattia renale cronica.

criteri inclusi nella Scheda di valutazione e prescrizione Nota 100 AIFA prima versione 2022, validi per la prescrizione di SGLT2i.

[1] Algoritmo MaCro ARS Toscana (https://www.ars.toscana.it/files/algoritmi_macro.pdf)

[2] Indicatore PrOsE ARS Toscana (https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintprosero-aggiornamenti-sugli-indicatori-di-esito-per-ospedale-e-per-residenza-in-toscana-quali-mortalita-riammissioni-e-volumi?dettaglio=ric_geo_prosero&par_top_geografia=090&provenienza=home_tasti&utm)

[3] Regione Toscana "Regole per la codifica delle diagnosi e degli interventi chirurgici e procedure diagnostiche e terapeutiche" (https://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5094277&nomeFile=Delibera_n.1237_del_22-12-2014-Allegato-A)

[4] Ministero della Salute "Elenco Sistematico delle Malattie" (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2251_ulteriorialegati_ulteriorealegato_2_alleg.pdf)