



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI
FARMACI "INCRETINO-MIMETICI" NEL DIABETE TIPO 2**

PREMESSA:

Il razionale del piano terapeutico relativo ai farmaci attivi sul sistema delle incretine (analoghi/agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori dell'enzima DPP-4) è basato sulla revisione della letteratura e sull'analisi dei dati dal registro di monitoraggio AIFA, al fine di garantire le necessarie appropriatezza prescrittiva e sostenibilità. Pur riconoscendo l'importanza di un approccio "individualizzato" al paziente con diabete tipo 2, enfatizzata dalle principali Società Scientifiche nazionali e internazionali¹⁻⁴, si rileva tuttavia la limitata disponibilità di confronti *head-to-head* con altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina che documentino maggiore efficacia ipoglicemizzante e soprattutto benefici su *outcomes* clinici maggiori di lungo termine^{5,6}. L'analisi del registro di monitoraggio ha inoltre evidenziato numerose prescrizioni in tipologie di pazienti poco studiate negli studi registrativi (BMI>35, HbA_{1c} >11%) e soprattutto la ridotta probabilità di raggiungere il *target* terapeutico (HbA_{1c} <7%) per tutte le molecole al crescere dell'HbA_{1c} alla prima prescrizione (25% in caso di HbA_{1c} >8.5%)⁷.

In ragione di ciò il presente piano terapeutico aggiornato, in formato cartaceo, comprende delle limitazioni generali alla rimborsabilità, applicabili a tutte le molecole senza distinzione di sorta, e delle limitazioni alle indicazioni terapeutiche autorizzate, specifiche per ogni molecola, in base alla consistenza dei dati in letteratura e alla disponibilità o meno di alternative terapeutiche.

PRECISAZIONI:

- *Limitazioni generali alla rimborsabilità*

La prescrizione dei farmaci attivi sul sistema delle incretine è soggetta a diagnosi e piano terapeutico redatto da centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. La validità del piano terapeutico è di sei mesi, con estensione automatica sino a dodici mesi per i pazienti con livelli adeguati di HbA_{1c} al controllo semestrale eseguito dal Medico di Medicina Generale.

La rimborsabilità a carico del S.S.N., in regime di dispensazione RRL-PT/PHT, è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

1. Fallimento terapeutico, definito da livelli di HbA_{1c} $\geq 7.5\%$ (58 mmol/mol)⁸, alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e **dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica)**;
2. HbA_{1c} $\leq 8.5\%$ (69 mmol/mol), cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il *target* desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, **considerata la riduzione media di HbA_{1c} con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$** ;
3. Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti. Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

Poichè in determinati pazienti può essere consigliabile un *target* glicemico meno stringente^{1-4,9}, il livello di HbA_{1c} di cui al punto (2) può estendersi al 9% (75 mmol/mol) nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita. La raccomandazione relativa all'insufficienza renale dovrà ovviamente riguardare solo i farmaci che prevedono questa possibilità in scheda tecnica.

In caso di prosecuzione della terapia, ovvero rinnovo del piano terapeutico, si deve considerare solamente la condizione riportata al punto (2).

- *Limitazioni alle indicazioni terapeutiche*

Alcune indicazioni terapeutiche dei farmaci attivi sul sistema delle incretine, pur autorizzate, non sono rimborsate per la mancanza di evidenze ben definite di "costo-efficacia" a lungo termine. In particolare:

- (i) la prescrizione in monoterapia di *sitagliptin*, *vildagliptin*, *saxagliptin*, *linagliptin* è rimborsata limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica a partire dal grado moderato-severo (in questo caso il limite inferiore per la rimborsabilità è fissato a HbA_{1c} $\geq 7\%$ - 53 mmol/mol);
- (ii) la rimborsabilità in associazione a insulina è limitata ai casi indicati nel piano terapeutico e alla sola insulina basale.

La rimborsabilità a carico del S.S.N. nel rispetto delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci è pertanto limitata alle sole indicazioni riportate nel piano terapeutico.

Piano Terapeutico

per la prescrizione di incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2

(da compilarsi ai fini della rimborsabilità a cura delle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate con il SSN, da consegnare al paziente in formato cartaceo; la validità è di sei mesi, con estensione automatica sino a dodici mesi per i pazienti con livelli adeguati di HbA_{1c} al controllo semestrale eseguito dal Medico di Medicina Generale)

Azienda Sanitaria _____		Unità Operativa del medico prescrittore _____	
Nome e Cognome del medico prescrittore _____		tel _____	
Paziente (nome e cognome) _____		Data nascita _____	
Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Codice Fiscale _____		Regione _____	
Indirizzo _____		Tel. _____	
AUSL di residenza _____		Medico curante _____	
Peso (kg) ____ Altezza (cm) ____ BMI ____ circonferenza vita (cm) ____ Durata di malattia (solo alla 1° prescrizione): anni ____			
Ultimo Valore HbA _{1c} ____ Ipoglicemie severe o condizionanti le attività quotidiane negli ultimi tre mesi? Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> .			
Ipoglicemie dall'ultima valutazione? (solo al follow-up) Sì (lievi, gravi) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Reazioni avverse Sì <input type="checkbox"/> (compilare la scheda di segnalazione ADR Ministeriale come da Normativa vigente) No <input type="checkbox"/>			

Ipoglicemie lievi = gestite in autonomia dal paziente; Ipoglicemie gravi = che richiedono l'intervento di terzi

		<i>Prima prescrizione</i> <input type="checkbox"/>	<i>Prosecuzione terapia:</i> <i>con modifiche</i> <input type="checkbox"/> <i>senza modifiche</i> <input type="checkbox"/>
	Posologia	In duplice terapia	In triplice terapia
<i>Sitagliptin</i> ^b	100 mg/die <input type="checkbox"/> 50 mg/die <input type="checkbox"/> 25 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone^a <input type="checkbox"/> • sulfonilurea^a <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Sitagliptin/metformina</i>	50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • pioglitazone <input type="checkbox"/> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Vildagliptin</i> ^b	50 mg/die <input type="checkbox"/> 50 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone^a <input type="checkbox"/> • sulfonilurea^a <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Vildagliptin/metformina</i>	50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Saxagliptin</i> ^b	5 mg/die <input type="checkbox"/> 2.5 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone^a <input type="checkbox"/> • sulfonilurea^a <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Saxagliptin/metformina</i>	2.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 2.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Linagliptin</i> ^b	5 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Linagliptin/metformina</i>	2.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 2.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>

<i>Alogliptin</i>	25 mg/die <input type="checkbox"/> 12.5 mg/die <input type="checkbox"/> 6.25 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone ^a <input type="checkbox"/> • sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Alogliptin/ metformina</i>	12.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 12.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: • pioglitazone <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Alogliptin/ pioglitazone</i>	25/30 mg/die <input type="checkbox"/> 25/45 mg/die <input type="checkbox"/> 12.5/30 mg/die <input type="checkbox"/> 12.5/45 mg/die <input type="checkbox"/>		In associazione con: • metformina <input type="checkbox"/>
<i>Exenatide</i>	5 µg x 2 per 1 mese, poi 10 µg x 2/die (1° prescrizione) <input type="checkbox"/> 10 µg x 2/die (proseguimento) <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina <input type="checkbox"/> • sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> • pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
<i>Lixisenatide</i>	10 µg/die per 14 giorni, poi 20 µg/die (1° prescrizione) <input type="checkbox"/> 20 µg/die (proseguimento) <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina <input type="checkbox"/> • sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> • pioglitazone ^a <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Liraglutide</i>	Penne preriempite 6 mg/ml (posologia variabile da 0.6 a 1.8 mg/die a seconda della risposta clinica) <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina <input type="checkbox"/> • sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Exenatide "a rilascio prolungato"</i>	2 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina <input type="checkbox"/> • sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> • pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
<i>Albiglutide</i>	30 mg/settimana <input type="checkbox"/> 50 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina <input type="checkbox"/> • sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> • pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
<i>Dulaglutide</i>	0.75 mg/settimana <input type="checkbox"/> 1.5 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina <input type="checkbox"/> • sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> • pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>

^a In pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata

^b Rimborsabile in monoterapia soltanto in pazienti con creatinina clearance secondo Cockcroft-Gault <50 ml/min.

Data valutazione: _____

Timbro e firma del medico prescrittore

BIBLIOGRAFIA PRINCIPALE:

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. Glycemic Targets. Diabetes Care 2016;39:S39-S46
2. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–149.
3. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. IDF Clinical Guidelines Task Force, 2012. <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>
4. Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2014 <http://www.standarditaliani.it>
5. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154:602-13.

6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Optimal Use Report Second-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes — Update. Volume 3, Issue 1A July 2013.
https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_DiabetesUpdate_Second-line_e.pdf
7. Montilla S et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1346-53.
8. Brown JB et al. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care* 2010;33:501-6.
9. Kirkman MS et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-64.