

www.asl3.liguria.it

DIPARTIMENTO DELLE ATTIVITA' FARMACEUTICHE  
Struttura Complessa Assistenza Farmaceutica Convenzionata  
Direttore: Dottoressa Adele COCCINI e p.c.  
Via Operai, 80 - 16149 GENOVA  
Palazzo della Salute (Fiumara)  
Tel. 0108497144 - Fax 0108497142  
e-mail: FarmaceuticaConvenzionata@asl3.liguria.it

Genova, li 04/09/2014

Prot. n. 115164

Rif. Prot.

Ai Sigg.ri  
MMG

Al Direttore POU  
Dottoressa Bruna **REBAGLIATI**

Al Direttore  
S.C. Diabetologia  
Dr. Giovanni **CAREDDU**

Al Direttore  
S.C. Cure Primarie  
Dottor Lorenzo **BISTOLFI**

Al Direttore Sanitario f.f.  
Dottor Luigi Carlo **BOTTARO**

Al Direttore  
Dipartimento Attività Farmaceutiche  
Dottoressa Simonetta **NOBILE**

Loro sedi

**OGGETTO: limitazioni alla prescrivibilità a carico del SSN dei farmaci attivi sul sistema delle incretine/inibitori DPP-4.**

Si fa seguito alla nota prot. n. 85445 del 26/06/2014, di pari oggetto, per richiamare l'attenzione delle SS.LL., per quanto di competenza nell'ambito dell'appropriatezza prescrittiva, alle **nuove** limitazioni alla rimborsabilità dei **farmaci attivi sul sistema delle incretine**, di cui alla Determina AIFA 13/08/2014, pubblicata sulla G.U. n. 200 del 29/08/2014, in vigore dal 30/08/2014 circa:

Nuove limitazioni alle indicazioni terapeutiche: ... omissis... 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. Pertanto la **prescrizione in monoterapia** di sitagliptin, vidagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa (il principio attivo alogliptin non è indicato in monoterapia); **la prescrizione in associazione ad insulina** è rimborsata limitatamente agli inibitori DPP-4 in caso di associazione alla sola insulina basale.

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

Per una migliore informazione si allega copia del nuovo Piano Terapeutico delle incretine/inibitori DPP-4.

Distinti saluti.

IL DIRETTORE  
(Dottoressa Adele COCCINI)

Responsabile del Procedimento  
Dottoressa Adele COCCINI  
Tel. 0108497149 - Fax 0108497142 - 7076  
Email: [adele.coccini@asl3.liguria.it](mailto:adele.coccini@asl3.liguria.it)

PERCORSO: COCCINI/limitazione prescrivibilità 2

AC/ma



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Piano Terapeutico per la prescrizione di Incretine/inibitori DPP-4 nel  
trattamento del diabete tipo 2 (aggiornamento luglio 2014)**

*(Da compilarsi online ai fini della rimborsabilità a cura dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano da rinnovarsi semestralmente e consegnare al paziente in formato cartaceo).*

Azienda Sanitaria: \_\_\_\_\_

Unità Operativa: \_\_\_\_\_

Nome e cognome del medico prescrittore: \_\_\_\_\_

Recapito telefonico: \_\_\_\_\_

Paziente (nome, cognome): \_\_\_\_\_

Data di nascita: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Sesso: M  F

Codice Fiscale: \_\_\_\_\_

Indirizzo: \_\_\_\_\_

Recapiti telefonici: \_\_\_\_\_

ASL di Residenza: \_\_\_\_\_

Medico di Medicina Generale: \_\_\_\_\_

Peso (kg): \_\_\_\_\_ Altezza (cm): \_\_\_\_\_ BMI: \_\_\_\_\_ Circonferenza vita (cm): \_\_\_\_\_

Durata (anni) di malattia (solo alla 1° prescrizione): \_\_\_\_\_

Ultimo valore HbA<sub>1c</sub> (% oppure mmol/mol): \_\_\_\_\_

Ipoglicemie severe o condizionanti le attività quotidiane negli ultimi tre mesi: Si  No

Ipoglicemie dall'ultima valutazione (solo al follow up): Si ( lievi, severe, critiche)  No

Sospetta segnalazione di reazioni avverse: Si (compilare la scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa ADR)  No

## Premessa

Il razionale del nuovo 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 internazionali<sup>1-3</sup>, si rileva tuttavia la mancanza di confronti *head-to-head* con altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina che documentino maggiore efficacia<sup>4</sup>. L'analisi *ad interim* del registro di monitoraggio ha inoltre evidenziato numerose prescrizioni in tipologie di pazienti poco studiate negli studi registrativi (>75 anni, BMI>35, HbA<sub>1c</sub> >11%) e soprattutto la ridotta probabilità di raggiungere il *target* terapeutico (HbA<sub>1c</sub> <7%) per tutte le molecole al crescere dell'HbA<sub>1c</sub> alla prima prescrizione (25% in caso di HbA<sub>1c</sub> >8.5%).

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 rinnovabile ogni sei mesi da parte di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

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<sub>1c</sub> ≥7.5% (58 mmol/mol)<sup>5</sup>, alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e **dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica)**;
2. HbA<sub>1c</sub> ≤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<sub>1c</sub> con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa ≤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.

Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un *target* glicemico meno stringente<sup>1,2,6</sup>, il livello di HbA<sub>1c</sub> 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 semestrale 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. Pertanto la prescrizione in monoterapia di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa (il principio attivo alogliptin non è indicato in monoterapia); la prescrizione in associazione a insulina è rimborsata limitatamente agli inibitori DPP-4 in caso di associazione 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.

		<b>Prima prescrizione</b> <input type="checkbox"/>	<b>Proseguimento terapia:</b> con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <input type="checkbox"/>
	<b>Posologia</b>	<b>In duplice terapia</b>	<b>In triplice terapia</b>
<b>Sitagliptin<sup>b</sup></b>	- 100 mg/die <input type="checkbox"/> - 50 mg/die <input type="checkbox"/> - 25 mg/die <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Sitagliptin/ metformina</b>	- 50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 50/1,000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> - Pioglitazone <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Vildagliptin<sup>b</sup></b>	- 50 mg/die <input type="checkbox"/> - 50 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Vildagliptin/ metformina</b>	- 50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 50/1,000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> - Sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Saxagliptin<sup>b</sup></b>	- 5 mg/die <input type="checkbox"/> - 2.5 mg/die <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>

<b>Saxagliptin/ metformina</b>	- 2.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 2.5/1,000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> Insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Linagliptin<sup>b</sup></b>	5 mg/die <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Linagliptin/ metformina</b>	- 2.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 2.5/1,000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> - Sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Alogliptin</b>	- 25 mg/die <input type="checkbox"/> - 12.5 mg/die <input type="checkbox"/> - 6.5 mg/die <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Alogliptin/ metformina</b>	- 12.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 12.5/1,000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> - Pioglitazone <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>
<b>Alogliptin/ pioglitazone</b>	- 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"/>		<i>In associazione con:</i> Metformina <input type="checkbox"/>
<b>Exenatide</b>	- 5 µg x 2 per 1 mese, poi 10 µg x 2/die (1° prescrizione) <input type="checkbox"/> - 10 µg x 2/die (prosecuzione) <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Pioglitazone <sup>a</sup> <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
<b>Exenatide "a rilascio prolungato"</b>	2 mg/settimana <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Pioglitazone <sup>a</sup> <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
<b>Lixisenatide</b>	- 10 µg/die per 14 giorni, poi 20 µg/die (1° prescrizione) <input type="checkbox"/> - 20 µg/die (prosecuzione) <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> - Pioglitazone <sup>a</sup> <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
<b>Liraglutide</b>	Penne preriempite 6 mg/ml (posologia variabile da 0.6 a 1.8 mg/die a seconda della risposta clinica) <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/>

<sup>a</sup> In pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata;

<sup>b</sup> 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. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36:S4-S10.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
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. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhon MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. 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.
5. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care* 2010;33:501-6.
6. Kirkman MS et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-64.