



**Piano Terapeutico per la prescrizione di Incretine/inibitori DPP-4
nel trattamento del diabete tipo 2 (aggiornamento marzo 2015)**

(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_{1c} (% 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 rationale 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 internazionali¹⁻³, si rileva tuttavia la mancanza di confronti *head-to-head* con altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina che documentino maggiore efficacia⁴. 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_{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%)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_{1c} $\geq 7.5\%$ (58 mmol/mol)⁶, 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.

Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un *target* glicemico meno stringente^{1,2,7}, 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 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 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.

		<i>Prima prescrizione</i> <input type="checkbox"/>	<i>Proseguimento terapia:</i> <i>con modifiche</i> <input type="checkbox"/> <i>senza modifiche</i> <input type="checkbox"/>
	<i>Posologia</i>	<i>In duplice terapia</i>	<i>In triplice terapia</i>
Sitagliptin^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 ^a <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <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"/>
Sitagliptin/ metformina	- 50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 50/1000 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"/>
Vildagliptin^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 ^a <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <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"/>
Vildagliptin/ metformina	- 50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> - Sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>
Saxagliptin^b	- 5 mg/die <input type="checkbox"/> - 2.5 mg/die <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <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"/>

Saxagliptin/ metformina	- 2.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 2.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> Insulina basale <input type="checkbox"/>
Linagliptin^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"/>
Linagliptin/ metformina	- 2.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 2.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> - Sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>
Alogliptin	- 25 mg/die <input type="checkbox"/> - 12.5 mg/die <input type="checkbox"/> - 6.25 mg/die <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <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"/>
Alogliptin/ metformina	- 12.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 12.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		<i>In associazione con:</i> - Pioglitazone <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>
Alogliptin/ pioglitazone	- 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"/>
Exenatide	- 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 ^a <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
Exenatide “a rilascio prolungato”	2 mg/settimana <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
Lixisenatide	- 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 ^a <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	<i>In associazione con:</i> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Liraglutide	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 ^a <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"/>

^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. 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: 1577-1596
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, Puhan 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: 602-613
5. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, Melchiorri D, Pani L. 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: 1346-1353
6. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care* 2010; 33: 501-506
7. Kirkman MS et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35: 2650-2664