

Viste le domande relative all'aggiornamento del Piano terapeutico, inoltrate dalle Società titolari dei farmaci «incretino-mimetici» nel diabete tipo 2;

Vista la determinazione 13 agosto 2014, n. 878/2014, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 200 del 29 agosto 2014, relativa alla «Modifica delle condizioni e modalità di impiego di talune specialità medicinali per uso umano»;

Visto il parere della Commissione tecnico-scientifica nella seduta dell'11, 12, 13 e 14 settembre 2016 che ha deliberato per l'aggiornamento del «Piano terapeutico per l'utilizzo appropriato dei farmaci "incretino-mimetici" nel diabete tipo 2»;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Piano terapeutico

Il Piano terapeutico per l'utilizzo appropriato dei farmaci «incretino-mimetici» nel diabete tipo 2 è aggiornato con le modificazioni risultanti dall'allegato 1) della presente determinazione.

Restano invariate le altre condizioni negoziali.

Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 26 ottobre 2016

p. Il direttore generale: MASTROIANNI

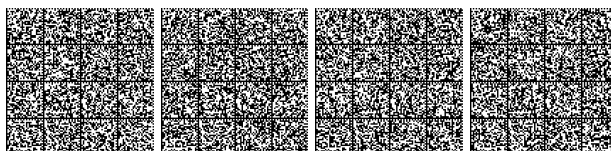
ALLEGATO

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

PREMESSA:

Il rationale 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)^B, 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

		Prima prescrizione <input type="checkbox"/>	Proseguimento terapia: con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <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"/> 6.5 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 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: <ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">• metformina <input type="checkbox"/>• sulfonilurea^a <input type="checkbox"/>• pioglitazone^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">• metformina <input type="checkbox"/>• sulfonilurea^a <input type="checkbox"/>• pioglitazone^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 pioglitazone <input type="checkbox"/>• metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Liraglutide</i>	Penne preimpilate 6 mg/ml (posologia variabile da 0.6 a 1.8 mg/die a seconda della risposta clinica) <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none">• metformina <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>Exenatide "a rilascio prolungato"</i>	2 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none">• metformina <input type="checkbox"/>• sulfonilurea^a <input type="checkbox"/>• pioglitazone^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">• metformina <input type="checkbox"/>• sulfonilurea^a <input type="checkbox"/>• pioglitazone^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">• metformina <input type="checkbox"/>• sulfonilurea^a <input type="checkbox"/>• pioglitazone^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none">• 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.

16A07817

DETERMINA 26 ottobre 2016.

Aggiornamento scheda cartacea per la prescrizione del medicinale per uso umano «Xydalba» di cui all'allegato 1) della determina 25 maggio 2016, n. 714/2016. (Determina n. 1446/2016).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003 n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012 n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto in data 5 agosto 2016, la modifica della scheda di prescrizione della specialità medicinale XYDALBA;

Vista la determinazione 25 maggio 2016, n. 714/2016, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 134 del 10 giugno 2016, relativa alla «Classificazione, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano «Xydalba»»;

Visto il parere della commissione tecnico-scientifica dell'AIFA nella seduta dell'11, 12, 13 e 14 settembre 2016.

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento scheda cartacea

La scheda cartacea per la prescrizione della specialità medicinale Xydalba di cui all'allegato 1) della determinazione 25 maggio 2016, n. 714/2016, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 134 del 10 giugno 2016, è aggiornata con le modificazioni risultanti dall'allegato 1) della presente determinazione.

Restano invariate le altre condizioni negoziali.

Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 26 ottobre 2016

p. Il direttore generale: MASTROIANNI

