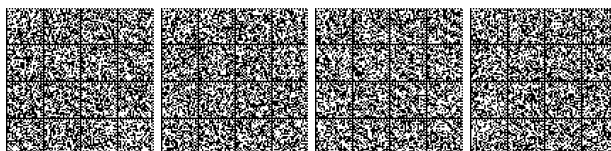




**PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI FARMACI  
INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO 2 (SGLT-2)  
E LORO ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE  
NEL DIABETE TIPO 2**



**CONSIDERAZIONI GENERALI SULL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA:**

Il razionale del piano terapeutico relativo ai farmaci inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2) nel diabete tipo 2 è basato sulla revisione della letteratura al momento disponibile al fine di garantire le necessarie appropriatezza prescrittiva e sostenibilità. Come già per altre classi di ipoglicemizzanti, la terapia con inibitori di SGLT-2 va intrapresa nei pazienti in compenso glicemico inadeguato dopo fallimento e in aggiunta ad opportuna modifica dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico). In accordo alla necessità di un approccio "individualizzato" al paziente con diabete tipo 2, enfatizzata dalle principali linee guida nazionali e internazionali, gli inibitori di SGLT-2 andrebbero selettivamente prescritti ai pazienti che, per le loro caratteristiche cliniche, possano trarne i maggiori benefici o in cui le alternative terapeutiche risultino inadeguate. A tal proposito si osserva che negli studi randomizzati e controllati in doppio cieco, sia in monoterapia che in associazione, gli inibitori di SGLT-2 hanno dimostrato un'efficacia sul controllo glicemico non dissimile da altre classi di ipoglicemizzanti, attestandosi su riduzioni di emoglobina glicata intorno a 0.5-1%. I principali benefici aggiuntivi degli inibitori di SGLT-2 sono risultati la ridotta incidenza di ipoglicemie, la possibilità di mono-somministrazione giornaliera e un moderato effetto sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa. D'altra parte sono riportati una maggiore incidenza di infezioni urogenitali e il potenziale rischio di disidratazione; l'utilizzo nei pazienti >75 anni non è raccomandato così come in caso di insufficienza renale a partire dal grado moderato.

In aggiunta a tali considerazioni di appropriatezza prescrittiva si ritiene opportuno limitare la rimborsabilità degli inibitori di SGLT-2 ad alcune indicazioni in base alla consistenza dei dati in letteratura, in particolare riguardo il mantenimento dell'efficacia nel tempo, e alla disponibilità o meno di alternative terapeutiche.

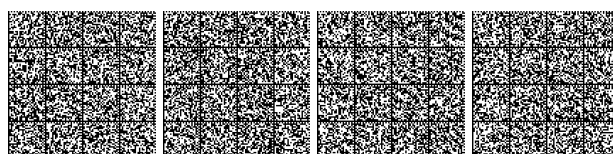
Analogamente, pur riconoscendo che la combinazione di due principi attivi con meccanismi d'azione differenti e complementari sia potenzialmente vantaggiosa in termini di semplificazione del trattamento e di minor rischio di ipoglicemie rispetto ad altri schemi terapeutici, si ritiene opportuno limitare la rimborsabilità alle associazioni di SGLT2/DPPIV supportate da dati consistenti di letteratura.

**BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO:**

- Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14-S80.
- Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2014 <http://www.standarditaliani.it/>
- Inzucchi SE et al. 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.
- European Medicines Agency, dapagliflozin, summary of product characteristics [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002322/WC500136026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf)
- European Medicines Agency, canagliflozin, summary of product characteristics [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf)
- European Medicines Agency, empagliflozin, summary of product characteristics [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf)
- Espeland MA et al. Impact of an Intensive Lifestyle Intervention on Use and Cost of Medical Services Among Overweight and Obese Adults With Type 2 Diabetes: The Action for Health in Diabetes. *Diabetes Care* 2014;37: 2548-2556.



- Nauck MA et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014; doi: 10.1111/dom.12327.
- Bailey CJ et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013;11:43.
- Kasichayanula S et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:432-44.
- Kohan DE et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85:962-71.
- Wilding JP et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:124-36.
- Ferrannini E et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010;33:2217-24.
- Stenlöf K et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:163-75.
- Lavalle-González FJ et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia.* 2013;56:2582-92.
- Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382:941-50.
- Roden M et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:208-19.
- Rosenstock J et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:1154-60.
- Ridderstråle M et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:691-700.
- Rosenstock J et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:1815-23.
- Cho YK et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Metab* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.01.011>



**LIMITAZIONI ALLA RIMBORSABILITÀ:**

La prescrizione dei farmaci inibitori di SGLT-2 e loro associazioni precostituite 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.

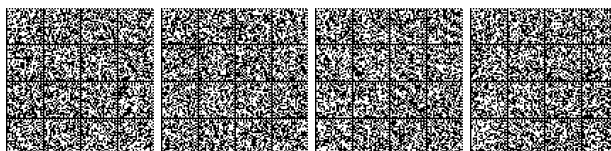
La rimborsabilità a carico del S.S.N. in regime di dispensazione RRL-PT/PHT, nel rispetto delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci, è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 nelle seguenti condizioni:

1. In monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato.
2. In associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato.
3. In associazione a insulina, con o senza metformina.

Per le associazioni precostituite con DPPIV, la rimborsabilità a carico del S.S.N. in regime di dispensazione RRL-PT/PHT, nel rispetto delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci, è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 nelle seguenti condizioni:

1. In associazione a metformina, nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato.
2. In associazione a sulfanilurea, con o senza metformina.

In entrambi i casi, il paziente deve aver fallito un precedente trattamento con uno dei due singoli principi attivi contenuti nell'associazione precostituita, con o senza metformina



**Piano Terapeutico**  
**per la prescrizione degli inibitori di SGLT-2 e loro associazioni precostituite**  
**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 rinnovarsi semestralmente e consegnare al paziente in formato cartaceo)

*Informazioni generali/anagrafiche*

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

Unità Operativa del medico prescrittore \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Data nascita \_\_\_\_\_ Sesso M  F  Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Regione \_\_\_\_\_ Indirizzo \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ AUSL di residenza \_\_\_\_\_ Medico curante \_\_\_\_\_

*Dati clinici*

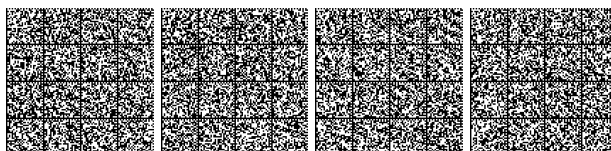
Peso (kg) \_\_\_\_ Altezza (cm) \_\_\_\_ BMI \_\_\_\_ circonferenza vita (cm) \_\_\_\_

Durata di malattia (solo alla 1° prescrizione): anni \_\_\_\_ Ultimo Valore HbA<sub>1c</sub> \_\_\_\_

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

Ipoglicemie dall'ultima valutazione? (solo al follow-up) Si (lievi , condizionanti le attività quotidiane , severe ) No

Reazioni avverse? Si  (compilare la scheda di segnalazione ADR Ministeriale come da Normativa vigente) No



<b>Prima prescrizione</b> <input type="checkbox"/>		<b>Prosecuzione terapia:</b> con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <input type="checkbox"/>
<b>Principio attivo</b>	<b>Posologia/regime terapeutico</b>	
<i>Dapagliflozin</i>	10 mg/die <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia <input type="checkbox"/></li> <li>• In associazione a metformina <input type="checkbox"/></li> <li>• In associazione a insulina (con o senza metformina) <input type="checkbox"/></li> </ul>
<i>Dapagliflozin/ Metformina</i>	5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In associazione a insulina: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></li> </ul>
<i>Saxagliptin/ Dapagliflozin</i>	5/10 mg/die <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In associazione a metformina <input type="checkbox"/></li> <li>• In associazione a sulfanilurea (con o senza metformina) <input type="checkbox"/></li> </ul>
<i>Canagliflozin</i>	100 mg/die <input type="checkbox"/> 300 mg/die <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia <input type="checkbox"/></li> <li>• In associazione a metformina <input type="checkbox"/></li> <li>• In associazione a insulina (con o senza metformina) <input type="checkbox"/></li> </ul>
<i>Canagliflozin/ Metformina</i>	50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 150/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 150/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In associazione a insulina: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></li> </ul>
<i>Empagliflozin</i>	10 mg/die <input type="checkbox"/> 25 mg/die <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia <input type="checkbox"/></li> <li>• In associazione a metformina <input type="checkbox"/></li> <li>• In associazione a insulina (con o senza metformina) <input type="checkbox"/></li> </ul>
<i>Empagliflozin/ Metformina</i>	5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 12.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 12.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In associazione a insulina: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></li> </ul>
<i>Empagliflozin/ Linagliptin</i>	10/5 mg/die <input type="checkbox"/> 25/5 mg/die <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In associazione a metformina <input type="checkbox"/></li> <li>• In associazione a sulfanilurea (con o senza metformina) <input type="checkbox"/></li> </ul>

Data valutazione: \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

