

Documento PTR n. 230 relativo a:

**Piano Terapeutico per
la prescrizione di
Incretine/inibitori DPP-4
nel trattamento del diabete tipo 2**

Aggiornamento Febbraio 2018

**Piano Terapeutico per la prescrizione di Incretine/inibitori DPP-4
nel trattamento del diabete tipo 2** (aggiornamento febbraio 2018)*(Da compilarsi a cura dei Centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalla Regione Emilia-Romagna)*

*Il Piano Terapeutico ha una **validità massima di un anno**.
Deve essere consegnato 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 ☐

Clearance creatinina secondo Cockcroft-Gault (ml/min.)

	Prima prescrizione <input type="checkbox"/> Prosecuzione terapia: con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <input type="checkbox"/>		
	Posologia	In duplice terapia	In triplice terapia
Sitagliptin^b	- 100 mg/die <input type="checkbox"/> - 50 mg/die <input type="checkbox"/> - 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 sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Sitagliptin/metformina	- 50/850 mg/die x2 <input type="checkbox"/> - 50/1.000 mg/die x2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: - 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"/>	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 sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Vildagliptin/metformina	- 50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 50/1.000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: - Sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>
Saxagliptin^b	- 5 mg/die <input type="checkbox"/> - 2,5 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 sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Saxagliptin/metformina	- 2,5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 2,5/1.000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: - insulina basale <input type="checkbox"/>
Linagliptin^b	- 5 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: - 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"/> - 2,5/1.000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: - 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"/>	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"/>
Alogliptin/metformina	- 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"/>
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"/>		In associazione con: 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"/>	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"/>
Exenatide “a rilascio prolungato”	- 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"/>
Lixisenatide	- 10 µg/die per 14 giorni, poi 20 µg/die (1° prescrizione) <input type="checkbox"/> - 20 µg/die (prosecuzione) <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"/>
Liraglutide	Penne prer. 6 mg/ml (posologia variabile da 0,6 a 1,8 mg/die a seconda della risposta clinica) Posologia 0,6mg <input type="checkbox"/> 1,2mg <input type="checkbox"/> 1,8mg <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"/>
Dulaglutide	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"/> - 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"/>

^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

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 internazionali¹⁻⁴, si rileva tuttavia la mancanza 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, HbA1c >11%) e soprattutto la ridotta probabilità di raggiungere il target terapeutico (HbA1c <7%) per tutte le molecole al crescere dell'HbA_{1c} alla prima prescrizione (25% in caso di HbA_{1c} >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 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.

Poiché 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 $HbA1c \geq 7\%$ - 53 mmol/mol);
- (ii) la rimborsabilità in associazione ad 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.

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 hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Update to a Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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.
6. Kirkman MS et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35:2650-64.