



2018

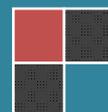
Sede legale:  
Via Cusmano, 24 90141  
PALERMO  
C.F. e P. I.V.A.: 05841760829

Documento a cura  
del Dipartimento  
Farmaceutico  
Via Pindemonte 88  
90128 PALERMO  
[dipfarmaco@asppalermo.org](mailto:dipfarmaco@asppalermo.org)

# ANTIDIABETICI DI NUOVA GENERAZIONE

PRESCRIVIBILITA', CONCEDIBILITÀ,  
INDICAZIONI e NUOVE DISPOSIZIONI  
LEGISLATIVE

Ilaria Uomo, Michele Visconti, Maurizio Pastorello  
Dipartimento Farmaceutico ASP PALERMO  
AGGIORNAMENTO FEBBRAIO 2018



## Indice

### **ANTIDIABETICI ORALI**

1. LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI ANTIDIABETICI DI NUOVA GENERAZIONE
  - 1.1 SPECIALITA' MEDICINALI IN COMMERCIO

#### **INIBITORI DPP-IV E ANALOGHI GLP-1**

2. COME COMPILARE IL NUOVO PIANO TERAPEUTICO (la normativa in sintesi)
3. LIMITAZIONI PRESCRITTIVE PER INIBITORI DPP-IV E ANALOGHI GLP-1
4. ASSOCIAZIONI CONSENTITE
  - 4.1 SCHEMA RIEPILOGATIVO DELLE ASSOCIAZIONI CONCEDIBILI IN REGIME DI SSN
5. DISPOSIZIONI REGIONALI

#### **INIBITORI SGLT-2**

6. LIMITAZIONI PRESCRITTIVE PER INIBITORI SGLT-2

## 1. LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI ANTIDIABETICI DI NUOVA GENERAZIONE

La categoria degli antidiabetici orali ha subito negli ultimi anni continue evoluzioni legislative, sia relativamente ad estensioni di indicazione, sia relativamente a disposizioni regionali.

Il Dipartimento Farmaceutico ha ritenuto necessario aggiornare, pertanto, il precedente opuscolo pubblicato e raccogliere tutte le recenti disposizioni normative in materia di antidiabetici.

### 1.1 SPECIALITA' MEDICINALI IN COMMERCIO

A10BD07	sitagliptin + metformina	<b>EFFICIB JANUMET VELMETIA</b>	compresse 850/50mg, 1000/50mg
A10BD08	vildagliptin + metformina	<b>EUCREAS</b>	compresse 50/850 e 50/1000
A10BD09	alogliptin + pioglitazone	<b>INCRESYNC</b>	compresse 25/30, 25/45, 12,5/30, 12,5/45
A10BD10	saxagliptin + metformina	<b>KOMBOGLYZE</b>	compresse 2,5/850 e 2,5/1000
A10BD11	linagliptin + metformina	<b>JENTADUETO</b>	compresse 50/1000, 50/850
A10BD13	alogliptin + metformina	<b>VIPDOMET</b>	compresse 12,5/850, 12,5/1000
A10BD16	canaglifozin + metformina	<b>VOKANAMET</b>	compresse 50/850, 50/1000, 150/850, 150/1000
A10BD15	dapaglifozin + metformina	<b>XIGDUO</b>	compresse 5/850, 5/1000
A10BD20	empaglifozin + metformina	<b>SYNJARDY</b>	compresse 5/850, 5/1000, 12,5/850, 12,5/1000
A10BH01	sitagliptin fosfato monoidrato	<b>JANUVIA TESAVEL XELEVIA</b>	compresse 100mg, 50mg, 25mg
A10BH02	vildagliptin	<b>GALVUS</b>	compresse 50 mg
A10BH03	saxagliptin	<b>ONGLYZA</b>	compresse 5 mg - 2,5 mg
A10BH04	alogliptin	<b>VIPIDIA</b>	compresse 25 mg, 12,5 mg, 6,25 mg
A10BH05	linagliptin	<b>TRAJENTA</b>	compresse 5 mg
A10BX04	exenatide	<b>BYETTA BYDUREON</b>	fiala 5 mg / 10 mg fiala/penna
A10BX07	liraglutide	<b>VICTOZA</b>	fiala 6 mg
A10BX10	lixisenatide	<b>LYXUMIA</b>	fiala 10- 20 mcg
A10BX09	dapaglifozin	<b>FORXIGA</b>	compresse 10 mg
A10BX11	canaglifozin	<b>INVOKANA</b>	compresse 100mg, 300mg
A10BX12	empaglifozin	<b>JARDIANCE</b>	compresse 10mg, 25mg
A10BX13	albiglutide	<b>EPERZAN</b>	fiala 30mg, 50 mg
A10BX14	dulaglutide	<b>TRULICITY</b>	penne 0,75, 1,5 MG

ATTENZIONE: L'ALBIGLUTIDE NON è PRESCRIVIBILE NELLA REGIONE SICILIA IN QUANTO NON IMMESSO IN PTORS.

# COME COMPILARE IL PIANO TERAPEUTICO

REPUBBLICA ITALIANA  
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE  
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Sanitaria

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<sub>1c</sub> 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  F  Codice Fiscale \_\_\_\_\_ Regione \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ tel \_\_\_\_\_

ASP di residenza \_\_\_\_\_ Medico \_\_\_\_\_

Peso (Kg) \_\_\_\_\_ Altezza (cm) \_\_\_\_\_ Circonferenza vita (cm) \_\_\_\_\_ Durata di malattia (solo all'instaurazione): anni \_\_\_\_\_

Prima prescrizione  Prosecuzione di terapia

Ultimo Valore HbA<sub>1c</sub> \_\_\_\_\_ Ipotipoglicemie severe o condizionanti le attività quotidiane negli ultimi tre mesi? Si  No

Ipotipoglicemie dall'ultima valutazione? (solo al follow-up) Sì (lievi, gravi)  No

Reazioni avverse Sì  No

Se sì, riportare il codice della scheda di segnalazione ADR Ministeriale come Normativa vigente \_\_\_\_\_

Indicare la motivazione di eventuale switch da altra incretina/inibitore DPP-4: \_\_\_\_\_

In caso di switch di terapia indicare il/i farmaco/i e relativa durata di terapia:

Farmaco _____	Durata _____
Farmaco _____	Durata _____
Farmaco _____	Durata _____

**Nella regione Sicilia, solo le Diabetologie, Medicine Interne, Endocrinologie e Geriatrie delle Aziende sanitarie regionali, le strutture di ricovero e cura private accreditate per le stesse branche, gli specialisti ambulatoriali convenzionati interni per le stesse branche, i Centri di diabetologia di I, II e III livello secondo la classificazione di cui al decreto 30 aprile 2002.**

**CRITERI OBBLIGATORI:**

**1) Fallimento terapeutico, definito da livelli di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7.5% (58 mmol/mol) 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%. (ESTENDIBILE FINO A 9 % 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.)

**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.**

**CRITERI OBBLIGATORI:  
SOLO IL PUNTO NUMERO DUE (VEDI SOPRA)**

**In caso di SWITCH TERAPEUTICO, IL VALORE RIPORTATO DEVE ESSERE CONFORME AI CRITERI DI ELEGGIBILITA' DI PRIMA PRESCRIZIONE (VEDI SOPRA) (note assessoriali prot. 41970 del 23/05/14; 84617 del 05/11/15; 28537 del 31/03/17)**

**LA COMPILAZIONE DEL CAMPO "MOTIVAZIONE DELLO SWITCH" è TEMPORANEAMENTE SOSPESO (nota assessoriale prot. 28537 del 31/03/17)**

*Handwritten mark*

	Posologia	In duplice terapia	In triplice terapia:
		Prima prescrizione <input type="checkbox"/> <b>Proseguimento terapia:</b> con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <input type="checkbox"/>	
sitagliptin <sup>b</sup>	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* <input type="checkbox"/> sulfonilurea* <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 x 2 <input type="checkbox"/> 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: pioglitazone <input type="checkbox"/> sulfonilurea <input type="checkbox"/> insulina basale <input type="checkbox"/>
vildagliptin <sup>b</sup>	50 mg/die <input type="checkbox"/> 50 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina <input type="checkbox"/> pioglitazone* <input type="checkbox"/> sulfonilurea* <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"/> 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: sulfonilurea <input type="checkbox"/> insulina basale <input type="checkbox"/>
saxagliptin <sup>b</sup>	5 mg/die <input type="checkbox"/> 2.5 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina <input type="checkbox"/> pioglitazone* <input type="checkbox"/> sulfonilurea* <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"/> 2.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: sulfonilurea <input type="checkbox"/> insulina basale <input type="checkbox"/>
linagliptin <sup>b</sup>	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"/> 2.5/1000 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"/> 6.5 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina <input type="checkbox"/> pioglitazone* <input type="checkbox"/> sulfonilurea* <input type="checkbox"/> insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>

**“ LA PROSECUZIONE DELLA TERAPIA CON MODIFICHE  
VA PERTANTO INTESA ESCLUSIVAMENTE ALL'INTERNO  
DELL'UTILIZZO TERAPEUTICO DEL SINGOLO  
MEDICINALE PER CUI E' STATO STILATO IL PIANO  
TERAPEUTICO INIZIALE  
(nota assessoriale prot. 28537 del 31/03/17)**

<sup>b</sup> Rimborsabile in monoterapia soltanto in pazienti con creatinina  
:learence secondo Cockcroft-Gault <50 ml/min.

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

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 <sup>a</sup> prescrizione) <input type="checkbox"/> 10 µg x 2/die (prosecuzione) <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina <input type="checkbox"/> sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> pioglitazone <sup>a</sup> <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 <sup>a</sup> prescrizione) <input type="checkbox"/> 20 µg/die (prosecuzione) <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina <input type="checkbox"/> sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> pioglitazone <sup>a</sup> <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	Perne preriempite 6 mg/ml (posologia variabile da 0.6 a 1.8 mg/die a seconda della risposta clinica) <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina <input type="checkbox"/> sulfonilurea <sup>a</sup> <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"/>
exenatide <sup>a</sup> rilascio prolungato <sup>b</sup>	2 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina <input type="checkbox"/> sulfonilurea <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> pioglitazone <input type="checkbox"/>	In associazione con: metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> metformina e pioglitazone <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 <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> pioglitazone <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"/>

in pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata

in pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata  
 Rimborsabile in monoterapia soltanto in pazienti con diabete tipo 2 secondo i criteri di cui all'art. 10 del D.Lgs. n. 462/97

Copia valida per N. \_\_\_\_\_ confezioni

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

Timbro e firma del medico prescrittore

**Campo da compilare in caso di estensione del Piano Terapeutico (2<sup>o</sup> semestre) da parte del Medico di Medicina Generale**

Medico di Medicina Generale \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Ultimo Valore HbA<sub>1c</sub> \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma del medico

Copia valida per N. \_\_\_\_\_ confezioni

**Ai sensi del D.A. 255/13, che ha abolito, nella Regione Sicilia, la procedura delle copie conformi, lo specialista dovrà consegnare al paziente un numero di copie, con timbro e firma in originale, pari al numero delle ricette SSN occorrenti e riportare su ciascun piano terapeutico la DURATA, il NUMERO DI CONFEZIONI per ciascun piano terapeutico, che il MMG trascriverà sulla ricetta SSN.**

Al fine di permettere al Medico di Medicina Generale di estendere la durata del PT secondo quanto disposto dall'AIFA e sentito il parere della Commissione PTORS, è stato inserito un apposito spazio nel quale il medico deve riportare i dati necessari per il rinnovo del Piano.

Ai fini della erogazione del farmaco a carico del SSN, il MMG dovrà fornire al paziente 3 copie del PT con timbro e firma in originale e relativa ricetta SSN.

Per i PT rilasciati in data antecedente alla presente nota, il MMG dovrà riportare per iscritto i dati introdotti con il nuovo format ai fini dell'estensione fino a dodici mesi del Piano.

**(nota assessoriale prot. 10264 del 03/02/17)**

## **Si specifica inoltre che**

Ai sensi del D.A. 3/14, **il Medico di Medicina Generale prescriverà, su ricetta SSN, con l'indicazione del principio attivo, i nuovi antidiabetici, apponendo la dizione "DPC"**. Le suddette ricette, che devono contenere un numero di confezioni pari al numero indicato dallo specialista su ciascun piano terapeutico, non devono recare la prescrizione contemporanea di farmaci diversi.

PER I FARMACI analoghi del GLP-1 (liraglutide, dulaglutide, exenatide, exenatide RP, albiglutide) e inibitori della DPP-IV (sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saxagliptin, linagliptin e associazioni) L'ASSESSORATO REGIONALE DELLA SALUTE HA DISPOSTO CON LA NOTA PROT. N. 83062 DEL 24/10/2016, CHE IL **NUMERO MASSIMO DI CONFEZIONI CHE POSSONO ESSERE PRESCRITTE ED EROGATE è DUE AL MESE.**

In caso di prescrizioni con apposizione del codice di esenzione per patologia, è possibile prescrivere fino a tre confezioni per ricetta.

**Nota bene: il Medico di Medicina Generale deve attendere la reale conclusione della validità del piano terapeutico semestrale prima di procedere al rinnovo.**

**Il valore di emoglobina glicata deve essere il più possibile aggiornato e, in caso di valori superiori a 9 %, non si può dare seguito alla prescrizione.**

**L'estensione può essere effettuata per sei mesi, pertanto la validità totale del piano terapeutico non può essere protratta oltre i 12 mesi.**

## 2. ASSOCIAZIONI CONSENTITE

**E' rimborsabile l'associazione ad insulina basale** (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec). Tale associazione è però consentita nei seguenti casi:

**duplice terapia:**

- insulina basale	+	<b>tutte le specialità medicinali tranne Exenatide* e Exenatide RP</b>
-------------------	---	--

**triplice terapia:** tutte le specialità medicinali, quindi sono comprese anche le associazioni a dose fissa, tranne Exenatide\* e Exenatide RP.

**Con la determina AIFA n. 2037/2017, pubblicata sulla GURI n. 6 del 9 gennaio 2018, sono state approvate nuove indicazioni terapeutiche per la specialità medicinale Trulicity (dulaglutide). In particolare, è stata approvata la rimborsabilità a carico del SSN della terapia in associazione con l'insulina basale ed è stato contestualmente modificato il modello di Piano Terapeutico (PT).**

\*A SEGUITO DETERMINA AIFA DEL 14/03/2017, PUBBLICATO SULLA GURI N. 74 DEL 29/03/17, EXENATIDE (BYETTA) PUO' ESSERE ASSOCIATO A INSULINA BASALE CON O SENZA METFORMINA e/o PIOGLITAZONE IN ADULTI CHE NON HANNO RAGGIUNTO UN ADEGUATO CONTROLLO GLICEMICO CON QUESTI AGENTI, MA IL TRATTAMENTO NON È RIMBORSATO DAL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE.

**L'associazione con altri tipi di insulina è consentita esclusivamente per gli inibitori SGLT-2** ovvero canaglifozin, empaglifozin e dapaglifozin.

SI RICORDA CHE:

**la repaglinide**, non è classificata tra le sulfoniluree, cui è simile esclusivamente per meccanismo d'azione, e pertanto **non è rimborsata in associazione con i nuovi antidiabetici orali**. A tal proposito, è necessario fare riferimento alle indicazioni autorizzate nelle singole determinazioni pubblicate nella GURI. Nella fattispecie, *la repaglinide è indicata, e pertanto rimborsabile, soltanto **in monoterapia** o in combinazione **con metformina** nei pazienti con diabete tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.*

TERAPIA:	DPP IV Inibitori					GLP1 Analoghi					SGLT2 inibitori		
	Alogliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin	Exenatide * Exenatide RP	Lixisenatide	Dulaglutide	Albiglutide	Liraglutide	Canaglifozin	Dapaglifozin	Empaglifozin
<b>MONOTERAPIA</b> solo in pz con clearance creatinina secondo Cockfort Gault < 50 ml/min		✓	✓	✓	✓								
<b>MONOTERAPIA</b> nei pz intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulta controindicato o non appropriato.											✓	✓	✓
<b>+ INSULINA BASALE</b>	✓	✓	✓	✓	✓	*Non rimborsabile	✓	✓		✓	✓	✓	✓
<b>+ METFORMINA</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓^	✓^	✓^
<b>+ METFORMINA + INSULINA BASALE</b>	✓	✓	✓	✓	✓						✓	✓	✓
<b>+ METFORMINA + SULFONILUREA</b>		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
<b>+ METFORMINA + PIOGLITAZONE</b>	✓			✓		✓	✓	✓	✓	✓			
<b>+ SULFONILUREA*</b>	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
<b>+ SULFONILUREA* + INSULINA BASALE</b>													
<b>+ PIOGLITAZONE*</b>	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
<b>+ PIOGLITAZONE* + INSULINA BASALE</b>													
<b>+ INSULINA RAPIDA</b>	NON RIMBORSABILE										✓	✓	✓
<b>+ REPAGLINIDE</b>	NON RIMBORSABILE												
<b>+ ACARBOSIO</b>	NON RIMBORSABILE												

\*solo nei casi in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata ^nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulta controindicato o non appropriato

### 3. LIMITAZIONI PRESCRITTIVE PER ANALOGHI GLP-1 E INIBITORI DPP-IV

Il rationale del piano terapeutico relativo ai farmaci attivi sul sistema delle incretine (analoghi/agonisti del recettore delGLP-1 e inibitori dell'enzima DPP-4) e 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 internazionali, 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. 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'HbA1c o alla prima prescrizione 25% in caso di HbA1c > 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 e 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 HbA1c 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 tipo2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

1. Fallimento terapeutico, definito da livelli di HbA1c  $\geq 27.5\%$  (58 mmol/mol) alla dose massima tollerata dell'aterapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);
2. HbA1c  $\leq 8.5\%$  (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 HbA1c 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, il livello di HbA1c 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, vidagliptin, 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 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.**

**IN CASO DI SWITCH TERAPEUTICI**

Si riporta, in merito, il contenuto della nota prot. 28537 del 31/03/2017 "Aggiornamento n. 14 del PTORS della Regione Sicilia":

Fermo restando la libertà prescrittiva del medico, si ribadisce quanto già evidenziato con le note prot. n. 41970 del 23/05/2014 e n. 84617 del 05/11/2015, in relazione alle condizioni di rimborsabilità a carico del SSN degli inibitori del DPP-IV e degli analoghi GLP-1; in particolare

**"nell'eventualità di passaggio da una terapia giornaliera ad una settimanale è richiesta l'emissione di un nuovo Piano Terapeutico e il rispetto dei parametri di eleggibilità ivi previsti.**

***La prosecuzione della terapia con modifiche va pertanto intesa esclusivamente all'interno dell'utilizzo terapeutico del singolo medicinale per cui è stilato il piano terapeutico iniziale."***

#### **4. LIMITAZIONI PRESCRITTIVE PER INIBITORI SGLT-2**

La prescrizione dei farmaci inibitori di SGLT-2 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.