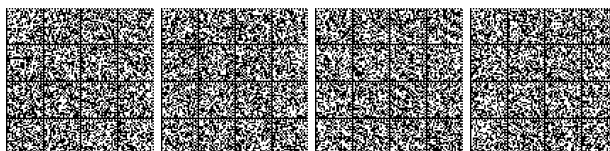


**PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI
FARMACI "INCRETINO-MIMETICI" NEL DIABETE TIPO 2**



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 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)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.

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

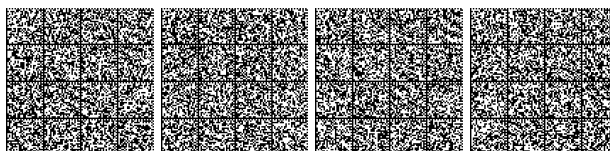
per la prescrizione di incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2

(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? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Ipoglicemie dall'ultima valutazione? (solo al follow-up) Si (lievi, gravi) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Reazioni avverse Si <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: • 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"/>
<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: • 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: • 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"/>
<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: • 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: • 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"/>
<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: • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
<i>Linagliptin</i> ^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"/>
<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: • 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"/> 6.25 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 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 (prosecuzione) <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 (prosecuzione) <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 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: <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"/>• 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"/>

^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.

18A00105

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Comunicato relativo all'estratto della determina AAM/PPA n. 1053/2017 del 30 ottobre 2017, concernente la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Paracalcitolo Teva Italia».

Nell'estratto della determina AAM/PPA n. 1053/2017 del 30 ottobre 2017, concernente la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano PARACALCITOLO TEVA ITALIA pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale n. 287 del 9 dicembre 2017,

ove si legge:

Modifica dei paragrafi 2, 3, 4.1, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3 e 9

leggasi:

Modifica dei paragrafi 2, 3, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 4.9, 5.2, e 9 e

ove si legge:

relativamente al medicinale «Paracalcitolo Teva Italia» nelle seguenti forme e confezioni:

043129016 - «1 microgrammo capsule molli» 7 capsule in blister Pvc/Aclar/Al

043129028 - «1 microgrammo capsule molli» 28 capsule in blister Pvc/Aclar/Al

043129030 - «1 microgrammo capsule molli» 30 capsule in blister Pvc/Aclar/Al

043129042 - «1 microgrammo capsule molli» 30 capsule in contenitore Hdpe

043129055 - «2 microgrammi capsule molli» 7 capsule in blister Pvc/Aclar/Al

043129067 - «2 microgrammi capsule molli» 28 capsule in blister Pvc/Aclar/Al

043129079 - «2 microgrammi capsule molli» 30 capsule in blister Pvc/Aclar/Al

043129081 - «2 microgrammi capsule molli» 30 capsule in contenitore Hdpe

043129093 - «1 microgrammo capsule molli» 28 capsule in contenitore Hdpe

043129105 - «2 microgrammi capsule molli» 28 capsule in contenitore Hdpe

leggasi:

relativamente al medicinale «Paracalcitolo Teva Italia» nelle seguenti forme e confezioni:

043129042 - «1 microgrammo capsule molli» 30 capsule in contenitore HDPE

043129081 - «2 microgrammi capsule molli» 30 capsule in contenitore HDPE

043129093 - «1 microgrammo capsule molli» 28 capsule in contenitore HDPE

043129105 - «2 microgrammi capsule molli» 28 capsule in contenitore HDPE

18A00066

Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Tacrolimus Mylan Generics».

Estratto determina AAM/ PPA n. 1180/2017 dell'11 dicembre 2017

Autorizzazione della variazione: B.I.a.1.b) Modifica del fabbricante di una materia prima, di un reattivo o di un prodotto intermedio utilizzati nel procedimento di fabbricazione di un principio attivo o modifica del fabbricante del principio attivo (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità), per i quali non si dispone di un certificato di conformità alla Farmacopea europea - Introduzione di un fabbricante del principio attivo avente il sostegno di un ASMF (Master File del principio attivo)

Relativamente al medicinale: TACROLIMUS MYLAN GENERICS.

Numero procedura europea: UK/H/3100/001/II/013/G.

Titolare AIC: Mylan S.p.a.

È autorizzata la seguente variazione:

Aggiunta di nuovi produttori del principio attivo aventi il sostegno di un ASMF:

Hisun Pharmaceutical (Hangzhou) Co., Ltd.

Xialian Village, Xukou Town, Fuyang District, Hangzhou City, Zhejiang Province, 311404 People's Republic of China

1) Teva Pharmaceutical Works Privet Limited Co.

Pallagi út 13

Debrecen H-4042, Hungary

2) Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravska 29/305

747 70 Opava – Komarov

Czech Republic

relativamente alle confezioni:

AIC n. 40203010 - «0,5mg capsule rigide» 10 capsule in blister PVC/PVDC/AL;

AIC n. 40203022 - «0,5mg capsule rigide» 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL;

AIC n. 40203034 - «0,5mg capsule rigide» 50 capsule in blister PVC/PVDC/AL;

