



Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria
Area Farmaci e Dispositivi
GR/39/21

Prot.

GR 39/21

Roma,

Ai Direttori generali e
Commissari straordinari di:

- Aziende USL
- Aziende Ospedaliere
- Policlinici Universitari
- IRCCS
- Ospedali classificati

e, p.c., al Direttore generale dell'AIFA

Oggetto: associazione a dose fissa di empagliflozin e linagliptin (**GLYXAMBI®**) – diabete mellito di tipo 2

Con Determina AIFA n. 1371 del 16.09.2019, pubblicata su Gazzetta Ufficiale n. 234 del 05.10.2019, è stata autorizzata l'erogazione a carico del SSN del medicinale Glyxambi per la seguente indicazione terapeutica:

- Glyxambi, associazione a dose fissa di empagliflozin e linagliptin, è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2:
 - per migliorare il controllo della glicemia quando metformina e/o sulfanilurea (SU) e uno dei monocomponenti di Glyxambi non forniscono un adeguato controllo della glicemia;
 - in caso di terapia già in corso con Empagliflozin (SGLT2) e linagliptin (DPP4) in associazione libera.

È autorizzato alla prescrizione del Glyxambi lo specialista ospedaliero diabetologo, internista, endocrinologo, geriatra operante presso i centri autorizzati per la cura del diabete, già individuati con precedenti atti regionali, che dovrà compilare la scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva AIFA e il registro regionale HOSP.

Via Rosa Raimondi Garibaldi, 7 – 00147 ROMA
tel. 06/5168.4473-5323 fax 06/5168.5450
e-mail: atiberio@regione.lazio.it

postata certificata: politicadelfarmaco@regione.lazio.legalmail.it

Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria
Area Farmaci e Dispositivi
GR/39/21

La prescrizione è soggetta a diagnosi – piano terapeutico cartaceo e a quanto previsto dall'allegato 2 e successive modifiche, alla Determina 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta, pubblicata nel Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 259 del 4 novembre 2004.

Il Dirigente
Lorella Lombardozi



Il DIRETTORE
Renato Botti

A.T. 11/12/2019

2. L'autorizzazione di cui al comma 1 è subordinata all'approvazione del progetto da parte della Regione Marche la quale ne dà comunicazione al Dipartimento della protezione civile.

Art. 3.

Disposizioni finanziarie

1. Alle misure disciplinate nella presente ordinanza strettamente derivanti dall'esigenza di far fronte alla situazione emergenziale, nel quadro di quanto previsto ai sensi dell'art. 1, comma 3, dell'ordinanza n. 388 del

28 agosto 2016, si provvede, nel limite massimo di euro 2.557.319,66 a valere sulle risorse stanziare per l'emergenza con i provvedimenti di cui in premessa.

La presente ordinanza sarà pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 27 settembre 2019

Il Capo del Dipartimento: BORRELLI

19A06154

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 16 settembre 2019.

Aggiornamento del piano terapeutico AIFA per la prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale per l'utilizzo appropriato dei farmaci inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2) e loro associazioni precostituite nel diabete tipo 2. (Determina n. DG/1368/2019).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

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 del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8, comma 10 che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;



Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto l'art. 5 della legge n. 222/2007 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 279 del 30 novembre 2007 recante «interventi urgenti in materia economico-finanziaria, per lo sviluppo e l'equità sociale»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto l'art. 14, comma 2 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3;

Vista la determina 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA del 3 luglio 2006, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 156 del 7 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe *a*) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera *c*), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2006, n. 326. (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)»;

Vista la determina AIFA del 27 settembre 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 227 del 29 settembre 2006 concernente «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata»;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni;

Visti i pareri espressi dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nelle sedute del 17-19 gennaio 2018, nei quali si ritiene necessario aggiornare il piano terapeutico (PT) AIFA per la prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali a base di SGLT-2;

Ritenuto di dover procedere all'aggiornamento del piano terapeutico AIFA per l'utilizzo appropriato degli inibitori SGLT-2, conformemente al parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica sopracitato;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento del piano terapeutico AIFA

Aggiornamento del piano terapeutico AIFA per l'utilizzo appropriato dei farmaci inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2).

Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 16 settembre 2019

Il direttore generale: LI BASSI





**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.

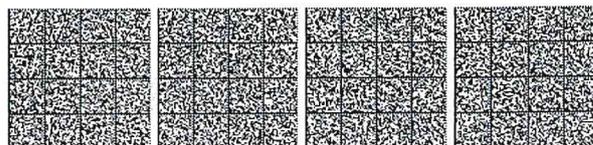
Analogamente, pur riconoscendo che la combinazione di due principi attivi con meccanismi d'azione differenti e complementari sia potenzialmente vantaggiosa in termini di semplificazione del trattamento e di minor rischio di ipoglicemie rispetto ad altri schemi terapeutici, si ritiene opportuno limitare 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
- 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
- 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
- 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.

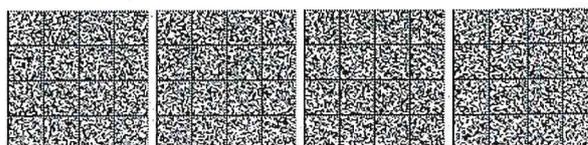
In entrambi i casi, il paziente deve aver fallito un precedente trattamento con uno dei due singoli principi attivi contenuti nell'associazione precostituita, con o senza metformina



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)

<i>Informazioni generali/anagrafiche</i>	
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 _____
<i>Dati clinici</i>	
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 <input type="checkbox"/> , condizionanti le attività quotidiane <input type="checkbox"/> , severe <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"/>	



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

Data valutazione: _____

Timbro e firma del medico prescrittore

