



**AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD"  
UOC FARMACIA**

*"I farmaci di ultima generazione per la cura del diabete"*

Pesaro 12 giugno 2018

**Dott. Stefano Bianchi**  
**Direttore UOC Farmacia**  
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord  
[Stefano.bianchi@ospedalimarchenord.it](mailto:Stefano.bianchi@ospedalimarchenord.it)

# I nuovi farmaci per la cura del diabete

## PRIMA

Classi di farmaci	Principio attivo	Meccanismo di azione
Inibitori $\alpha$ -glucosidasi	ACARBOSIO	Rallenta assorbimento intestinale dei glucidi
Segretagoghi	SULFONILLUREE, CLINIDI	Stimolano secrezione insulina da parte del pancreas
Insulino-sensibilizzanti	METFORMINA	Riducono insulino-resistenza
Insuline	INSULINA UMANA E ANALOGHI DELL'INSULINA	Esercitano azione insulinica a livello di tessuti insulino-sensibili

# I nuovi farmaci per la cura del diabete

## OGGI

Classi di farmaci	Principio attivo	Meccanismo di azione
Insulino-sensibilizzanti	PIOGLITAZONE	Riducono insulino-resistenza
Incretine	AGONISTI RECETTORIALI GLP-1 Exenatide, Liraglutide, Dulaglutide	Potenziamento secrezione insulinica, rallentamento svuotamento gastrico, riduzione introito calorico
	INIBITORI DELLA DPP-IV Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin	Potenziamento della secrezione insulinica aumentando la concentrazione di GLP-1 su livelli fisiologici
Inibitori del cotrasportatore renale Na/glucosio	GLIFOZINE	Stimolano la escrezione urinaria di glucosio
Insuline	ANALOGHI RAPIDI E LENTI DELL'INSULINA Glilisina, Aspart, Lispro Gliargina, Detemir, Degludec	Mimano l'azione insulinica a livello dei tessuti insulino-sensibili

**Tabella 1: Caratteristiche delle nuove classi di antidiabetici**

Classe	Meccanismo d'azione/via di somministrazione	Principio attivo	Nome commerciale	$\Delta$ HbA1c	Posologia
Inibitori DPP-4	Inattivazione lenta delle incretine che stimolano la secrezione d'insulina in modo dipendente dal glucosio  ORALE	Sitagliptin	<i>Januvia</i> ®	-0,74% <sup>1</sup>	1 cpr/die
		Sitagliptin + Metformina	<i>Janumet</i> ®		individualizzata
		Linagliptin	<i>Trajenta</i> ®		1 cpr/die
		Linagliptin + Metformina	<i>Jentadueto</i> ®		individualizzata
		Saxagliptin	<i>Onglyza</i> ®		1 cpr/die
		Saxagliptin + Metformina	<i>Komboglyze</i> ®		individualizzata
		Alogliptin + Pioglitazone	<i>Incrasinc</i> ®		individualizzata
		Alogliptin	<i>Vipidia</i> ®		1 cpr/die
		Alogliptin + Metformina	<i>Vipdomet</i> ®		individualizzata
		Vildagliptin	<i>Galvus</i> ®		2 cpr/die
		Vildagliptin + Metformina	<i>Eucreas</i> ®		individualizzata
GLP-1a	Stimolazione della secrezione d'insulina in modo dipendente dal glucosio  SOTTOCUTE	Exenatide settimanale	<i>Bydureon</i> ®	da -0,8% a -1,5% <sup>1</sup>	2 mg/settimana
		Exenatide	<i>Byetta</i> ®		5-10 mg/12 ore
		Liraglutide	<i>Victoza</i> ®		1 dose/die
		Lixisenatide	<i>Lyxumia</i> ®		1 dose/die
		Dulaglutide	<i>Trulicity</i> ®		0,75 mg-1,5 mg/sett
SGLT-2	Riducono il riassorbimento renale di glucosio causando un aumento di escrezione di glucosio nell'urina  ORALE	Dapagliflozin	<i>Forxiga</i> ®	da -0,6% a -1% <sup>1</sup>	1 dose/die
		Dapagliflozin+ Metformina	<i>Xigduo</i> ®		2 cpr/die
		Empagliflozin	<i>Jardiance</i> ®		1 cpr/die
		Empagliflozin + Metformina	<i>Synjardy</i> ®		2 cpr/die
		Canagliflozin	<i>Invokana</i> ®		1 cpr/die
		Canagliflozin+ Metformina	<i>Vokanamet</i> ®		Individualizzata

**Tabella 14. Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2**

	MET	ACARB	GLP-1 RA	SGLT- 2 inib	DPP-4 inib	PIO	SU/ REP	INS BAS	INS BAS/BOL
Riduzione HbA1c a breve termine (3-6 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione CVD**	++	-	-	+++	-	++	-	-	-

\* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi

\*\* A parità di obiettivo glicemico perseguito

ND: dato non disponibile

Tabella 2: outcome cardiovascolari dei nuovi antidiabetici

Classe	Pr. attivo	studio; (n° pazienti)	Outcome	Risultato
Inibitori DPP-4	Sitagliptin	TECOS <sup>4</sup> ; n=14.671	morte CV+IMA non fatale+stroke non fatale+ricovero per angina instabile	No differenza significativa vs placebo
	Linagliptin	CAROLINA <sup>5</sup> ; n=6.000 (vs glimepiride); CARMELINA <sup>6</sup> ; n=8.300 (vs placebo)	tempo al primo evento di: morte CV+IMA non fatale+stroke non fatale + ricovero per angina instabile	Studi attualmente in corso. Data stimata di completamento: marzo 2019 e gennaio 2018 rispettivamente <sup>7</sup>
	Saxagliptin	SAVOR_TIMI 53 <sup>7</sup> ; n=16.492	morte CV+IMA non fatale + stroke non fatale	No differenza significativa vs placebo. Aumento significativo del rischio di scompenso
	Alogliptin	EXAMINE <sup>8</sup> ; n=5.380	morte CV+IMA non fatale+stroke non fatale	No differenza significativa vs placebo.
	Vildagliptin	VIVIDD <sup>9</sup> ; n=254	funzione ventricolare sinistra (LVEF) alle 52 settimane	LVEF: no differenza significativa vs placebo. Aumento della mortalità totale.
GLP-1 agonisti	Exenatide settimanale	EXSCEL <sup>10</sup> ; n=14.000	tempo al primo evento di: morte CV+IMA non fatale +stroke non fatale	Studio attualmente in corso. Data completamento stimata: aprile 2018 <sup>6</sup>
	Liraglutide	LEADER <sup>11</sup> ; n=9.340	tempo dalla randomizzazione al primo evento di: morte CV+IMA non fatale +stroke non fatale + ricovero per angina instabile	end point primario: HR=0,78 e mortalità totale: HR=0.85; entrambi significativi.
	Lixisenatide	ELIXA <sup>12</sup> ; n=6.068	morte CV+IMA non fatale + stroke non fatale+ricovero per angina instabile	No differenza significativa vs placebo
	Dulaglutide	REWIND <sup>13</sup> ; n=9.622	tempo al primo evento di: morte CV+IMA non fatale +stroke non fatale	Studio attualmente in corso. Data completamento stimata: luglio 2018 <sup>6</sup>
Inibitori SGLT-2	Dapagliflozin	DECLARE-TIMI <sup>14</sup> ; n=17.150	tempo al primo evento di: morte CV+IMA o stroke ischemico	Studio attualmente in corso. Data completamento stimata: aprile 2019 <sup>6</sup>
	Empagliflozin	EMPA_REG OUTCOME <sup>15</sup> ; n=7.034	morte CV+IMA non fatale + stroke non fatale + ricovero per angina instabile	end point primario: HR=0,86. Diminuzione significativa della mortalità totale (HR=0,68) e del ricovero per scompenso
	Canagliflozin	CANVAS <sup>16</sup> ; n=4.411	morte CV+IMA non fatale + stroke non fatale	studio in corso. Data completamento stimata: febbraio 2017 <sup>7</sup>

**Tabella 4: principali caratteristiche delle varie classi d'ipoglicemizzanti<sup>27</sup>**

Classe	Rischio Ipoglicemia	Effetto sul peso	Altre considerazioni	Costo <sup>28</sup>
Acarbosio	raramente	neutro o diminuzione	miglioramento del controllo post-prandiale. Effetti avversi gastrointestinali	11,5 €
DPP-4-i	raramente	neutro o diminuzione	effetti avversi gastrointestinali	40,1 €
GLP-1 a	raramente	diminuzione	effetti avversi gastrointestinali	75,5 €
Insuline	si	aumento	senza tetto di dose, regimi flessibili	24,9-55,7 €
Repaglinide	si	aumento	Meno ipoglicemia quando si salta un pasto ma richiede 3-4 assunzioni giornaliere. Gliclazide e glimepiride danno meno ipoglicemia di gliburide	4,7 €
Sulfoniluree	si	aumento		4,9 €
SGLT-2 i	raramente	diminuzione	Infezioni urinarie, infezioni genitali, ipotensione, iperlipidemia, attenzione in caso di disfunzione renale o con l'uso di diuretici dell'ansa. Non usare dapagliflozin in caso di carcinoma vescicale. Chetoacidosi diabetica	32,9 €
Pioglitazone	no	aumento	Scompenso cardiaco, edema, fratture, carcinoma vescicale. Da 6-12 settimane per ottenere il massimo effetto.	14,6 €

**Tabella 16. Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica**

<b>Stadio IRC</b>	<b>Lieve</b>	<b>moderata</b>	<b>grave</b>	<b>dialisi</b>
<b>eGFR</b>	<b>&gt;60 ml/min</b>	<b>30-60 ml/min</b>	<b>15-30 ml/min</b>	<b>&lt;15 ml/min</b>
<b>Metformina</b>	≥2 g/die	Non indicato (utilizzabile)	NO	NO
<b>Acarbosio</b>	Da titolare	Da titolare	NO	NO
<b>Gliptine</b>				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2.5 mg/die	2.5 mg/die	NO
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Alogliptin	25 mg/die	12.5 mg/die <sup>a</sup>	6.25 mg/die	6.25 mg/die
<b>GLP1 agonisti</b>				
Exenatide	Dosi usuali	Cautela <sup>b</sup>	NO	NO
Exenatide LAR	Dosi usuali	NO <sup>c</sup>	NO	NO
Liraglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Lixisenatide	Dosi usuali	Cautela <sup>b</sup>	NO	NO
Dulaglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
<b>Sulfoniluree</b>	Da titolare	Da titolare <sup>d</sup>	NO	NO
<b>Repaglinide</b>	Da titolare	Non indicato (utilizzato)	NO	NO
<b>Pioglitazone</b>	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	NO <sup>e</sup>
<b>Gliflozine</b>				
Dapagliglozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Empagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Canagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO



Tabella 3: raccomandazione del trattamento farmacologico diabete tipo 2 secondo le LG

	Monoterapia	Duplica	Triplice	Altro
NICE <sup>23</sup> 2016	Metformina (M)	4 opzioni: 1) M+DPP-4i 2) M +pioglitazone (P), 3) M+sulfoniluree (SU) 4) M +SGLT-2i	3 opzioni: 1)M+DPP-4i+SU; 2) M+P+SU; 3) M+P o SU + SGLT-2i.	Trattamenti a base di insulina in caso di fallimento della duplice GLP-1a in pazienti con BMI>35 kg/m <sup>2</sup>
ADA/EASD <sup>24</sup> 2015	M	M+ qualsiasi delle altre classi, inclusi i GLP-1 o l'insulina basale	flessibilità per il 3° farmaco. Insulina basale se il target di HbA1c non raggiunto dopo 3 mesi di duplice terapia.	La scelta del secondo farmaco va fatta secondo le preferenze del paziente e le caratteristiche dei vari farmaci
AACE/ACE <sup>25</sup> 2016	M oppure GLP-1, SGLT-2, DPP-4i, P, acarbiosio oppure SU	Quando HbA1c>7,5% oppure se non si raggiunge il goal terapeutico dopo 3 mesi di monoterapia	quando non si raggiunge il goal terapeutico dopo 3 mesi di duplice terapia	
ACP <sup>26</sup> 2017	M	Aggiungere a M un farmaco tra i seguenti : SU; P, SGLT-2 oppure DPP-4i		La selezione del secondo farmaco andrebbe fatta col paziente dopo aver discusso benefici, effetti avversi e costi delle varie opzioni terapeutiche
CDA <sup>27</sup> 2015	M	M+ qualsiasi delle altre classi, inclusi i GLP-1 o l'insulina	Aggiungere un altro farmaco di una classe differente oppure aggiungere/intensificare insulina	il secondo farmaco da aggiungere a M può variare in funzione delle caratteristiche del paziente e del farmaco
REGIONE <sup>28</sup> VENE- TO 2015	M	M+SU (gliclazide), in assenza di altra comorbidità		il secondo farmaco da aggiungere a M può variare in funzione della comorbidità del paziente

**Tabella. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni**

Livelli di prova / Prove di tipo	Livello delle raccomandazioni / Forza
<p><b>I</b>                      Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati</p>	<p><b>A</b>                      L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II</p>
<p><b>II</b>                      Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato</p>	<p><b>B</b>                      Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata</p>
<p><b>III</b>                      Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi</p>	<p><b>C</b>                      Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento</p>
<p><b>IV</b>                      Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi</p>	<p><b>D</b>                      L'esecuzione della procedura non è raccomandata</p>
<p><b>V</b>                      Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo</p>	<p><b>E</b>                      Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura</p>
<p><b>VI</b>                      Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida</p>	



## Standard Italiani per la Cura del Diabete - 2016

### 2. DIABETE TIPO 2

#### RACCOMANDAZIONI

Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la metformina (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

In caso di marcato scompenso glicometabolico o presenza di sintomi specifici del diabete, anche nel paziente non precedentemente trattato con farmaci si può prendere in considerazione immediatamente la terapia combinata con metformina associata a un'altra molecola (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione B**) o il trattamento con insulina, associata o meno a metformina (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**). Nel caso che sia presente chetoacidosi oppure sindrome iperosmolare non chetosica, la terapia insulinica è assolutamente necessaria (**Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A**).

Quando la monoterapia non è sufficiente per raggiungere il target glicemico e di HbA1c individuale è necessario aggiungere un secondo farmaco e se anche una duplice terapia non è sufficiente è indispensabile prescrivere una terapia più complessa; in entrambe le condizioni è possibile raggiungere il livello di controllo desiderabile in molti soggetti (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, sulfoniluree, repaglinide, acarbose, pioglitazone, inibitori di DPP-4 (gliptine), agonisti del recettore del GLP-1, inibitori di SGLT-2 (gliflozine) e insulina sono capaci di ridurre significativamente la HbA1c, con effetto tanto maggiore quanto più alto è il valore di partenza (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**); il farmaco da aggiungere a metformina deve essere selezionato in accordo con i possibili rischi e benefici (certi e dimostrati) che lo stesso può indurre (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**).

Le sulfoniluree sono i farmaci orali che mostrano la minore persistenza di effetto sulla HbA1c (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**); gli agonisti dei recettori di GLP-1 sono in grado di ridurre la HbA1c come e talora più dell'insulina basale quando aggiunti alla terapia orale (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

Nei pazienti obesi, si devono preferire, ove possibile, i farmaci che non determinano aumento di peso, ovvero, oltre alla metformina, agonisti del recettore di GLP-1, inibitori di DPP-4, inibitori di SGLT-2 e acarbose (**Livello della prova I, Forza della Raccomandazione B**). I farmaci che sono in grado di conseguire calo ponderale (agonisti del recettore di GLP1 e inibitori di SGLT-2) sono efficaci nel ridurre la HbA1c anche nei soggetti in normopeso o sovrappeso (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT-2 dovrebbero

essere considerati farmaci di prima scelta (**Livello della prova II Forza della raccomandazione B**). In queste condizioni dovrebbe essere preso in considerazione anche il pioglitazone (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**), a eccezione dei casi con insufficienza cardiaca o alto rischio per tale patologia (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**) o carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica o presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Nella insufficienza cardiaca anche le sulfoniluree e le glinidi dovrebbero essere usate con molta cautela (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**).

Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è necessario iniziare la terapia insulinica mono- o multiiniettiva. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

Nel diabete tipo 2 l'uso di analoghi basali glargina e detemir determina meno ipoglicemie che NPH. D'altro canto le insuline basali con più lunga durata d'azione come degludec e glargina U-300 si associano ad un minore rischio di ipoglicemia rispetto a glargina U-100 (**Livello della prova II, forza dalla raccomandazione B**).

Il biosimilare di glargina LY2963016 ha pari efficacia e sicurezza della molecola originale (**Livello della prova II, forza della raccomandazione B**).

Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

Figura 2. Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico [ref. 1])

Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g/die

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

Colori:

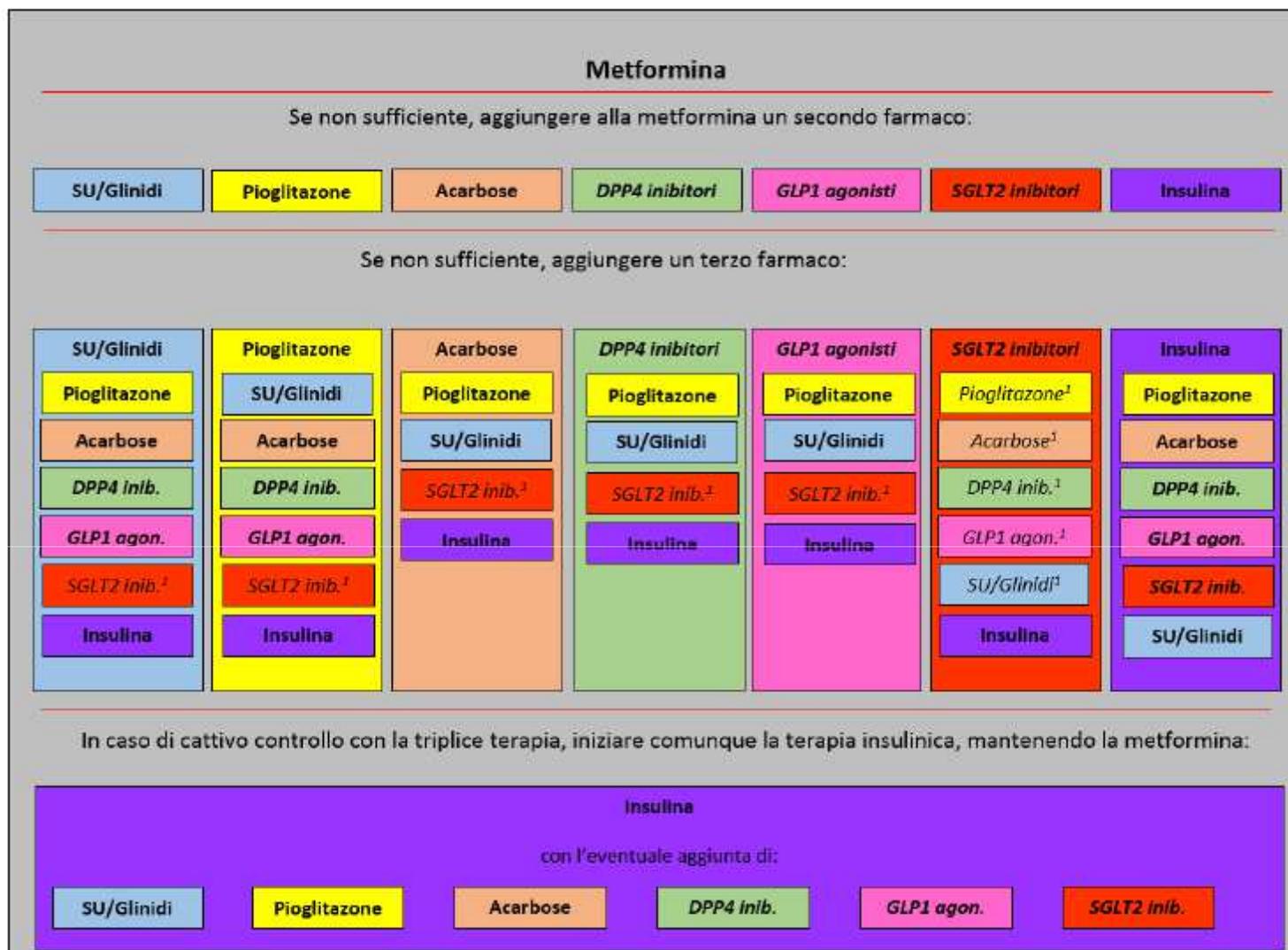
 effetto o parametro negativo o sconsigliato

 effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato

 effetto o parametro positivo o probabilmente positivo

 il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Figura 2. Schema generale della terapia farmacologica del diabete di tipo 2



In **Neretto** le combinazioni rimborsate, in **Neretto corsivo** le combinazioni rimborsate solo con piano terapeutico specialistico, in **Corsivo** le combinazioni indicate ma non rimborsate.  
<sup>1</sup> Indicazioni approvate da EMA, per le quali AIFA ha deciso di non concedere la rimborsabilità.

Presentare le diverse  
opzioni terapeutiche  
nell'ambito di quanto  
rimborsato dal SSN



Sebbene lasci la decisione  
finale al giudizio clinico  
secondo quanto indicato da:

- Principali Linee guida
- Società Scientifiche

Algoritmo come strumento  
di appropriatezza prescrittiva

Note:

- ✓ I farmaci non rimborsati o in corso di negoziazione non sono inseriti nell'algoritmo.
- ✓ Alcune classi di farmaci sebbene inserite nell'algoritmo prevedono limiti alla rimborsabilità in alcune circostanze.
- ✓ La decisione terapeutica va condivisa con il paziente per migliorare l'aderenza alla terapia.

## Criteri per la costruzione dell'Algoritmo AIFA AMD SID

- ✓ Linee guida internazionali
- ✓ (ADA, EASD, IDF)
- ✓ Linee guida nazionali (standard di cura SID-AMD)
- ✓ Solo pubblicazioni su riviste
- ✓ "peer review"
- ✓ RCTs su riviste "peer review" e con I.F. significativo
- ✓ Durata di almeno 24-26 settimane
- ✓ Metanalisi se citate nelle GLs

## Sottocommissione CRAT Marche Diabete

Raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci per la cura del diabete tipo 2

### Si formulano pertanto le seguenti raccomandazioni generali

La prescrizione di farmaci per la terapia del diabete sottoposti a formulazione di piano terapeutico secondo le norme AIFA compete esclusivamente ai centri della rete diabetologica come individuati ed autorizzati dalla Regione Marche

è necessario che i prescrittori, ove siano disponibili, utilizzino farmaci a brevetto scaduto e che potendo scegliere fra molecole di una stessa classe, pur non essendo equivalenti i farmaci in commercio, prediligano a parità di indicazioni, efficacia, avvertenze e precauzioni d'uso come da relative schede tecniche, i farmaci a minor costo.

In tal senso il servizio farmaceutico della Regione Marche deve periodicamente aggiornare i medici sul costo di acquisto dei farmaci per la cura del diabete.

Si raccomanda altresì che venga utilizzata e stimolata, ove possibile, la distribuzione ospedaliera soprattutto per i farmaci più costosi ed un rapido inserimento nel PTOR e nella lista farmaci in CO.DI.N. dei nuovi farmaci onde abbattere il costo per il SSR.

Per quanto attiene l'uso dei presidi per l'automonitoraggio glicemico si raccomanda di attenersi a quanto normato a livello regionale circa la rimborsabilità degli stessi e si rammenta che questa non è ammessa per i farmaci orali ed iniettivi non secretagoghi dell'insulina. La prescrizione è a carico dello specialista diabetologo salvo le previste eccezioni che implicano la trasmissione del piano terapeutico al curante. Su tale argomento è stante l'interdipendenza tra la spesa indotta dalle scelte terapeutiche e quella generata dall'uso dei presidi, si raccomanda una rivisitazione delle predette linee guida, anche alla luce dell'evoluzione tecnologica in corso.

Negli standard di cura 2016 viene sottolineato che:

*“ il diabete mellito è una malattia cronica complessa che richiede continui e molteplici interventi sui livelli glicemici e sui fattori di rischio cardio vascolari, finalizzati alla prevenzione delle complicanze acute e croniche”.*

<b>OBIETTIVI GLICEMICI</b>	
<i>In tutte le persone con diabete le glicemie e L' HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica conduzione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche</i>	<i>Livello della Prova I, forza della Raccomandazione A</i>
<i>Il trattamento dell' iperglicemia diabete deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l' obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto <u>53 mmol/mol (7%)</u>, valori che consentono di prevenire l' incidenza e la progressione delle complicanze <u>microvascolari</u></i>	<i>Livello della prova I, forza della raccomandazione B</i>
<i>Un obiettivo di HbA1c pari o inferiore a <u>53 mmol/mol (7%)</u> è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l' incidenza e la progressione delle complicanze <u>microvascolari</u></i>	<i>Livello della prova III forza della raccomandazione B</i>
<i>Obiettivi Glicemici più stringenti (<math>HbA1c \leq 48 \text{ mmol/mol}</math> (<math>\leq 6,5\%</math>)) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata <math>&lt; 10</math> anni, senza precedenti di malattia cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza <u>comorbidità</u> che li rendano particolarmente fragili.</i>	<i>Livello della prova III forza della raccomandazione C</i>
<i>Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (<math>HbA1c \leq 64 \text{ mmol/mol}</math> (<math>\leq 8,0\%</math>)) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (<math>&gt; 10</math> anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o <u>comorbidità</u>. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia.</i>	<i>Livello della prova VI forza della raccomandazione B</i>
<i>Il rischio di ipoglicemia deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente</i>	<i>Livello della prova III forza della raccomandazione B</i>

I criteri sui quali basare la scelta terapeutica al fallimento della terapia con metformina nella scelta devono essere:

- 1) Sicurezza
- 2) Efficacia
- 3) Costo

### **1) Sicurezza**

La scelta del farmaco deve tener conto delle caratteristiche del farmaco stesso (in particolare durata d'azione e vie di eliminazione), delle conseguenti controindicazioni in caso di patologie associate, delle limitazioni e raccomandazioni d'uso, dei potenziali effetti collaterali.

In particolare per quanto attiene i farmaci per la terapia del diabete l'effetto collaterale più frequente e potenzialmente pericoloso è l'ipoglicemia sia per le gravi conseguenze per il singolo che per la comunità. Nella scelta terapeutica tale rischio deve essere attentamente valutato in rapporto agli obiettivi terapeutici valutando nel singolo paziente la presenza di comorbidità e complicanze, l'età, la capacità di gestione dell'ipoglicemia, l'anamnesi positiva per precedenti ipoglicemie gravi, lo svolgimento di attività lavorative in cui una ipoglicemia potrebbe costituire un pericolo per sè e per gli altri.

La prevenzione delle ipoglicemie si basa su una corretta educazione terapeutica del paziente, un innalzamento del target di emoglobina glicata quando necessario, la scelta di farmaci a rischio ridotto di ipoglicemie.

L'aumento del peso corporeo conseguente all'uso di alcune classi di farmaci diabetologici deve essere attentamente considerato, specie quando questo sia di entità non trascurabile o possa comunque costituire un problema rilevante per la presenza di comorbidità.

## 2) Efficacia

Non sono state dimostrate differenze significative delle varie classi di farmaci orali nella riduzione del valore di emoglobina glicata.

Nell'ottica di una scelta personalizzata della terapia è opportuno però identificare per ogni singolo paziente il problema glicemico prevalente (iperglicemia a digiuno e/o postprandiale) ed intervenire di conseguenza.

Si rammenta inoltre che gli obiettivi glicemici devono essere personalizzati in base alle caratteristiche ed esigenze del singolo paziente come sottolineato dalle principali linee-guida e negli Algoritmi AIFA.

## 3) Costo

Il Piano Nazionale del Diabete, sottolinea come la spesa sanitaria per il diabete sia pari a circa il 10-15% della spesa sanitaria totale. Del totale della spesa (10-15%) i farmaci antidiabetici sono stimati a circa il 7%, mentre la spesa dei farmaci per il trattamento delle complicanze si aggira intorno al 21%. La maggior voce singola di spesa per il diabete è rappresentata dai ricoveri ospedalieri, 55% per la terapia di complicanze croniche, come le malattie cardiovascolari, l'ictus, l'insufficienza renale cronica, il piede diabetico (il 18% di spesa riguarda le visite specialistiche). Per quanto riguarda i farmaci, la quota principale del costo è imputabile al trattamento delle complicanze cardiovascolari. Attualmente il diabete occupa il secondo posto tra le patologie per i più alti costi diretti, avendo determinato il 10-15% dei costi dell'assistenza sanitaria in Italia. In assenza di complicanze, questi sono pari a circa 800€/anno per persona, mentre, in presenza di complicanze, possono variare tra i 3.000 e i 36.000€/anno a

Ogni medico dovrebbe conoscere il costo delle terapie prescritte e utilizzare nella salvaguardia dell'appropriatezza d'uso, a parità di indicazioni, efficacia e sicurezza, quelli che per il raggiungimento dell'obiettivo di cura abbiano un minor costo e parimenti, nell'ambito della classe scelta, pur non essendo equivalenti i farmaci appartenenti ad una stessa classe, quelli di minor costo per liberare risorse economiche da utilizzare più utilmente nel sistema sanitario.

## Raccomandazioni sull' uso degli antidiabetici orali

Al momento, l' unica certezza espressa nelle principali linee guida nazionali ed internazionali è che, una volta dimostratisi insufficienti i cambiamenti dello stile di vita del soggetto, la prima linea di terapia farmacologica **è costituita a qualsiasi età dalla metformina laddove essa sia tollerata e non sussistano controindicazioni al suo utilizzo.**

### Considerazioni sui principi attivi

#### Metformina

Metformina dovrebbe essere usata in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, a meno che non ci siano controindicazioni o intolleranza. **(Livello della prova: II, Forza della raccomandazione: A)**

La scheda tecnica controindica l'uso di metformina quando la Clearance della Creatinina (CrCl) è <60 ml/min. In ogni caso nei pazienti in trattamento con metformina la funzione renale va monitorata con attenzione, anche considerando che essa può ridursi in misura repentina per vari motivi. Tuttavia, recentemente l' AIFA, recependo l' indicazione dell' EMA, basata su una revisione sistematica della casistica di casi di chetoacidosi in pazienti trattati con metformina ha indicato la possibilità d' uso della stessa in pazienti con CrCL fra 30 e 60 ml/min a dosaggio ridotto invitando i produttori a modificare in tal senso la scheda tecnica.

Resta proibito l' utilizzo in pazienti con CICr < 30 ml/min.

La scheda tecnica controindica all'uso di metformina in pazienti con scompenso cardiaco. Pur limitandosi la prescrivibilità ai casi di cui sopra, tuttavia, studi osservazionali suggeriscono che tale controindicazione sia giustificata solo nelle situazioni di scompenso in atto oppure quando è molto elevato il rischio di scompenso cardiaco o di insufficienza respiratoria severa con conseguenti ipossia e acidosi. **(Livello della prova: III, Forza della raccomandazione: C)**

### Farmaci alternativi o in add-on alla metformina

Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, sulfoniluree, acarbosio, repaglinide, pioglitazone, inibitori della DPP-4, agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori del SGLT-2 riducono mediamente i livelli di emoglobina glicata dopo 6 mesi da un minimo di 0,5 ad un massimo di 1,5%, quando utilizzate in pazienti con un valore iniziale di HbA1c di circa 8%. Da notare che esiste una variabilità individuale nella risposta, che l'efficacia è tanto maggiore quanto più alto è il valore di HbA1c e che questa può ridursi nel tempo con una diversità in questo fallimento secondario da farmaco a farmaco (il tasso di fallimento è maggiore per le sulfoniluree). **(Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A)**

Il farmaco da aggiungere a metformina deve essere selezionato in accordo con il principio della personalizzazione della terapia, valutando con attenzione il rapporto beneficio/rischio. **(Livello della prova: IV, Forza della raccomandazione: B)**

## **Sulfoniluree**

Il trattamento con sulfoniluree si associa a maggior rischio di ipoglicemie, incremento ponderale e limitata persistenza dell'efficacia. **(Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A)**

Un aumento del rischio cardiovascolare con l'uso di sulfoniluree è stato sostenuto da molti studi sperimentali e osservazionali, incluse alcune metanalisi. Questo aumentato rischio è plausibile dal punto di vista molecolare e fisiopatologico ma resta da dimostrare in maniera inequivocabile con specifici studi di intervento. **(Livello della prova: III, Forza della raccomandazione: B)**

Tra le sulfoniluree, gliclazide sembra essere la molecola con il più favorevole rapporto rischio/beneficio e glibenclamide quella con il peggiore. L'uso di quest'ultima, associata a più frequenti ipoglicemie e ad un aumentato rischio cardiovascolare non è raccomandabile. **(Livello della prova: II, Forza della raccomandazione: B), il loro uso pertanto deve essere limitato nei pazienti a rischio (**

## Glinidi

Repaglinide non ha alcuna caratteristica per essere considerata un'alternativa alle sulfoniluree gravata da minori effetti collaterali perché, pur avendo una struttura molecolare diversa, si lega agli stessi recettori delle sulfoniluree sia a livello delle beta-cellule pancreatiche che a livello extrapancreatico (es. cardiovascolare). **(Livello della prova: III, Forza della raccomandazione: B)**

## **Inibitori alfa-glicosidasi**

L'acarbosio ha una efficacia lievemente inferiore a quello di altri antidiabetici orali ed ha un effetto specifico sulla glicemia postprandiale. Evidenze, peraltro non sufficientemente robuste e confermate, indicano una efficacia sulla riduzione del rischio cardiovascolare.

Nonostante frequenti eventi avversi a carico del tubo digerente, l'acarbosio, se adeguatamente titolato e/o usato a basse dosi, è tollerato da molti pazienti e può essere utilmente usato in monoterapia o associato ad altri farmaci antidiabetici, inclusa insulina, soprattutto in caso di iperglicemia postprandiale. **(Livello della prova: II, Forza della raccomandazione: B)**

## Pioglitazone

Pioglitazone ha evidenziato sul medio-lungo termine un'efficacia più duratura di metformina e sulfoniluree. **(Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A)**

Pioglitazone, nello studio Proactive, ha mostrato di ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria. **(Livello della prova: II, Forza della raccomandazione: A)**

I glitazoni aumentano il rischio di scompenso cardiaco e fratture ossee. **(Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: B)**

Uno studio di outcome di pioglitazone è stato effettuato in pazienti di età inferiore a 75 anni con diabete mellito di tipo 2 e preesistente malattia macrovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca, anche se ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Per tale motivo l'uso in pazienti affetti da cardiopatia ischemica deve essere cautelativo laddove non sia possibile escludere la sussistenza di una insufficienza cardiaca.

Recentemente l'uso di pioglitazone è stato correlato ad un aumento di sviluppo di neoplasie (in particolare vescicali) per cui ne è sconsigliato l'uso in categorie di soggetti a rischio per le stesse. Si deve peraltro rammentare che esistono evidenze a favore di un potenziale effetto protettivo della molecola su altri tipi di neoplasie.

## **Inibitori della DPP-IV**

Nel ridurre i livelli di HbA1c gli inibitori DPP-4 hanno un'efficacia sovrapponibile alle sulfoniluree e ai glitazoni nell'osservazione prolungata per 6 o più mesi ma inferiore a quella degli agonisti dei recettori di GLP-1.

Questi farmaci possiedono un meccanismo d'azione glucosio-dipendente e per questo non causano ipoglicemia. L'efficacia e la sicurezza dei vari farmaci della classe sono in larga parte sovrapponibili.

Gli inibitori DPP-4 non causano aumento di peso e hanno alcuni effetti extraglicemici potenzialmente favorevoli in termini di rischio cardiovascolare.

Negli studi di sicurezza cardiovascolare a lungo termine condotti in soggetti ad alto rischio e ad oggi conclusi, sia Sitagliptin che Saxagliptin che Alogliptin hanno dimostrato vs placebo di non aumentare il numero di eventi maggiori, tuttavia si è registrato per Saxa ed Alogliptin un incremento del numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca che ha portato all' emissione di un warning in tal senso da parte delle autorità regolatorie.

Con l'eccezione di linagliptin, utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale, gli inibitori di DPP-4 devono essere usati con una titolazione della dose in condizioni di insufficienza renale severa. Diversamente dalle sulfoniluree e, in misura minore delle glinidi e dei glitazoni, questi farmaci non hanno interazioni significative con altri farmaci. **(Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A)**

## **Agonisti del GLP-1**

Gli agonisti dei recettori di GLP-1 sono attualmente i farmaci anti-diabetici non insulinici più efficaci, soprattutto quelli a più lunga durata di azione, conseguendo cali assoluti di HbA1c che raggiungono e talora superano 1,5%. Negli studi testa a testa con l'insulina basale questi farmaci non sono risultati inferiori ma talvolta superiori. Questi farmaci, con vari meccanismi, determinano calo ponderale.

Gli effetti indesiderati più frequentemente osservati sono la nausea, talora il vomito e più raramente la diarrea ma questi effetti tendono ad attenuarsi e scomparire in poche settimane nella grande maggioranza dei casi. **(Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A)**

Attualmente sono disponibili molecole ad azione prevalente sulla glicemia post-prandiale (short-acting) e sulla glicemia a digiuno o interprandiale (long acting), fra questi ultimi sono di recente immissione in commercio formulazioni settimanali il cui vantaggio più consistente risiede nella accettabilità della terapia iniettiva da parte del paziente e quindi della possibile aderenza alla terapia stessa.

In particolare in un trial di sicurezza cardiovascolare (Studio Leader), la liraglutide ha dimostrato, in pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria (circa l' 80% dei pazienti arruolati) od ad alto rischio cardiovascolare (circa 20%), di ridurre in maniera significativa la mortalità cardiovascolare.

Sono disponibili evidenze che l' uso combinato di Agonisti del GLP-1 ed insulina basale consenta una riduzione del dosaggio di quest' ultima ed offra un beneficio nel ridurre l' incremento ponderale indotto dalla terapia insulinica stessa.

## **Inibitori SGLT-2**

Gli inibitori SGLT-2 hanno un'efficacia simile ad altri antidiabetici orali nel ridurre i livelli di HbA1c. In particolare non sono risultati inferiori alle sulfoniluree e agli inibitori DPP-4 negli studi testa a testa.

Il loro effetto ipoglicemizzante è legato all'induzione di una maggiore perdita del glucosio filtrato con le urine per una inibizione di parte del riassorbimento tubulare. L'azione ipoglicemizzante è quindi del tutto disgiunta dall'azione dell'insulina. Per questo motivo questi farmaci non causano ipoglicemia. La perdita di glucosio si traduce anche in un significativo calo ponderale.

Per la diuresi osmotica che consegue alla glicosuria, con riduzione della volemia, ma forse anche per altri meccanismi ancora sconosciuti, gli inibitori di SGLT-2 riducono in maniera significativa la pressione arteriosa.

Dato il loro meccanismo d'azione questi farmaci non sono raccomandati per l'uso in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (GFR <60 ml/min) in quanto la loro efficacia è inferiore. **(Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: B)**

Gli SGLT-2 sono risultati associati ad una maggiore incidenza di infezioni genitali compatibili con il loro meccanismo d'azione. **(Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: C)**

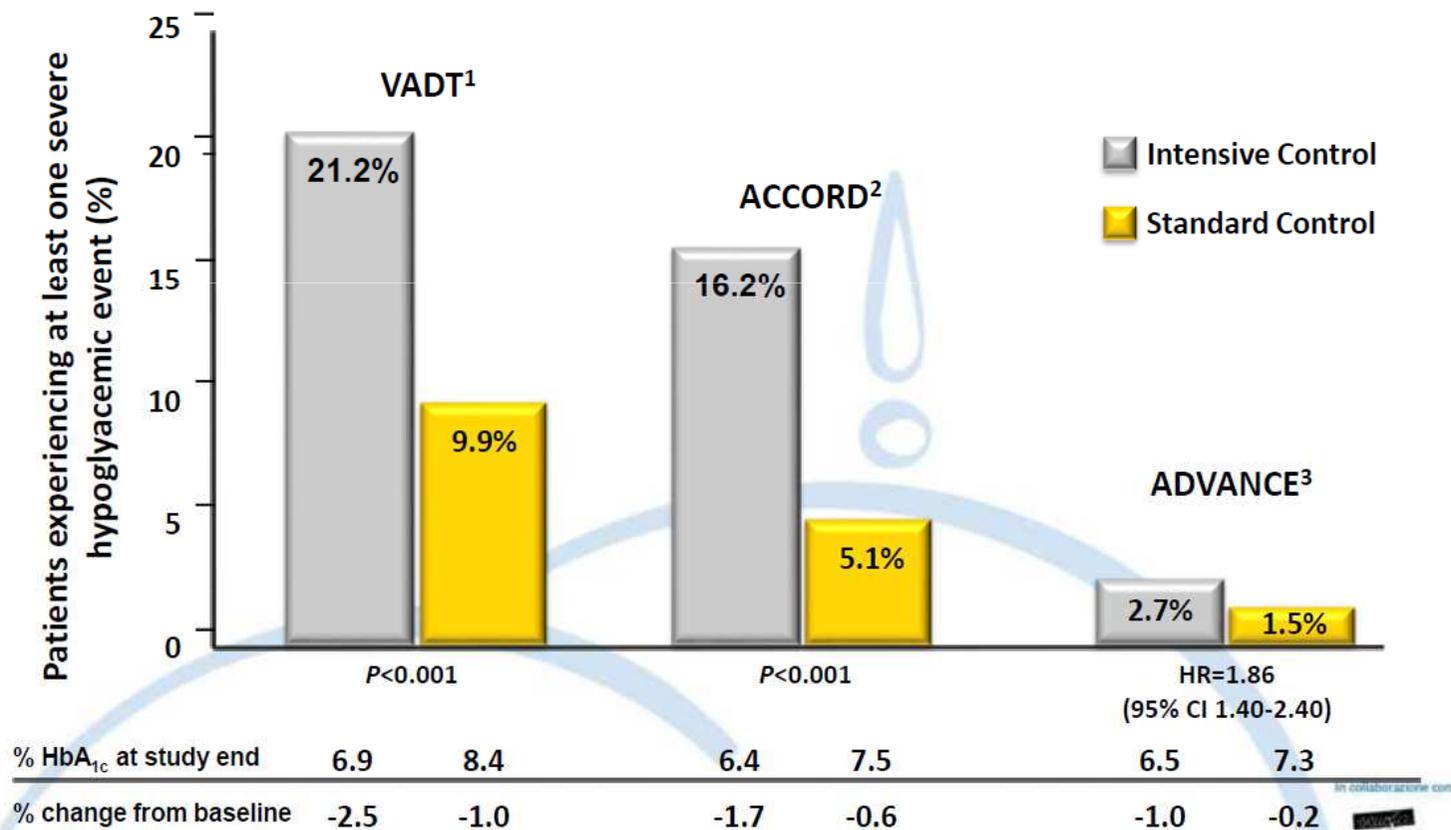
Esistono evidenze dimostranti come l'uso combinato di SGLT-2 inibitori ed insulina consenta una riduzione nel numero delle iniezioni e/o del dosaggio di quest'ultima con beneficio anche in termini di riduzione del costo della terapia.

Dei tre farmaci attualmente in commercio in Italia, l'Empagliflozin ha dimostrato, nello studio di sicurezza cardiovascolare Empareg-Outcome, una significativa riduzione di eventi cardiovascolari in situazione di prevenzione secondaria. Nello stesso studio veniva dimostrata una efficacia nella protezione renale ed una riduzione del 35% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco vs placebo. Non è noto, essendo gli analoghi studi per dapagliflozin e canagliflozin in corso, se tale effetto sia da considerare o meno un effetto di classe.

L'utilizzo di queste molecole deve tuttavia essere riservato allo specialista diabetologo data la sussistenza di un pur remoto rischio di chetoacidosi normoglicemica evidenziatosi principalmente a causa di prescrizioni non appropriate.

Obiettivo		
1	% pazienti in trattamento con metformina (in monoterapia o associazione) sul totale dei pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici	$\geq 70$
2	% pazienti in trattamento con sulfoniluree o repaglinide o pioglitazone o carbose sul totale dei pazienti che utilizzano farmaci diabetici non insulinici	$\geq 50$
2bis	% pazienti in trattamento con glicazide sul totale di pazienti che utilizzano sulfoniluree o glinidi	$\geq 70$
3	% di pazienti in trattamento con inibitori DPP-4 sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici	$\leq 20$
4	% di pazienti in trattamento con agonisti GLP-1 sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici	$\leq 15$
5	% di pazienti in trattamento con inibitori SGLT-2 sul totale dei pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici	$\leq 15$
6	% di pazienti con prima prescrizione nell'anno corrente con insulina glargine a minor costo sul totale dei pazienti con prima prescrizione insulina glargine	$> 90$
7	% di pazienti in terapia con diabetici con glargine biosimilare sul totale di pazienti già in trattamento con glargine originator	

## Gli eventi ipoglicemici severi negli studi ACCORD, ADVANCE and VADT (braccio a controllo glicemico stretto) sono associati a elevata mortalità



1. VADT Investigators. *N Engl J Med* 2009;360:129-139. 2. Bonds DE et al. *BMJ* 2010;340:b4909. 3. ADVANCE Study Group. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.



Novembre 2014

InfoFarma 5

A. Battaglia<sup>1</sup>  
A. Donzelli<sup>2</sup>  
M. Font<sup>3</sup>

1. MMG Verona  
2. Consiglio direttivo  
Fondazione Allineare  
Sanità e Salute  
3. Farmacista ULSS 20  
Verona

## **TRATTAMENTO AGGRESSIVO DEL DIABETE T2 ? MEGLIO DI NO Target *stringenti* di emoglobina glicata: usque tandem ?**

*Secondo una metanalisi di ottima qualità, nel diabete tipo 2 terapie ipoglicemizzanti aggressive (rispetto a standard) riducono (forse) del 12% il rischio di microangiopatie, ma aumentano del 118% quello di ipoglicemia grave e del 6% quello di eventi avversi gravi. Non sono emerse prove di efficacia per: mortalità totale, cardiovascolare (potenziale falso negativo); infarto non fatale, amputazione agli arti inferiori, nefropatia, retinopatia e fotocoagulazioni (potenziali falsi positivi); esito composito macrovascolare, ictus non fatale, rivascolarizzazioni coronariche e periferiche, nefropatia terminale e scompenso cardiaco (risultati negativi, ma non ulteriormente indagati).*

Novembre 2014

InfoFarma 5

**Tabella 3 – Rapporto Beneficio/Danno**

Trial	Target terapia "intensiva" [valore di Hb glicata effettivamente raggiunto]	n. arruolati	Follow-up anni	NNT a 5anni retinopatia (stima puntuale)	NNT a 5anni ipoglicemia grave (stima puntuale)	Rapporto Beneficio/Danno (LHH) Se ≥1 prevale beneficio Se <1 prevale danno
ACCORD	HbA1c ≤6.0% [6,4%]	10.251	3,5	59	8	<b>0,14</b>
Zhang	HbA1c <6.5% [6,3%]	97	5,0	53	nd	nd
ADVANCE	HbA1c ≤6.5% [6,5%]	11.140	5,0	87	40	<b>0,46</b>
UKPDS	Glicemia a digiuno <108 mg/dl [7 - 7,4%]	4.209	10,0	175	165	<b>0,94</b>
Fantin	Glicemia a digiuno 80-100 ng/dl [8,9%]	70	0,0	nd	nd	nd
Steno2	HbA1c <6.5% [7,9%]	160	7,8	19	5	<b>0,28</b>

## LIMITAZIONI PRESCRITTIVE PER INIBITORI DPP-IV E ANALOGHI GLP-1 (da p.t. AIFA del marzo 2015)

Il rationale del nuovo 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 internazionali, si rileva tuttavia la mancanza di confronti *head-to-head* con altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina che documentino maggiore efficacia. L'analisi *ad interim* del registro di monitoraggio ha inoltre evidenziato numerose prescrizioni in tipologie di pazienti poco studiate negli studi registrativi (>75 anni, BMI>35, HbA<sub>1c</sub> >11%) e soprattutto la ridotta probabilità di raggiungere il *target* terapeutico (HbA<sub>1c</sub> <7%) per tutte le molecole al crescere dell'HbA<sub>1c</sub> alla prima prescrizione (25% in caso di HbA<sub>1c</sub> >8.5%).

In ragione di ciò **il 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.

1. **La rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti adulti con diabete mellito di tipo II, qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:**
  - a. **Fallimento terapeutico, definito da livelli di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7.5\%$  (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)**;**
  - b. **HbA<sub>1c</sub> < 8.5%**, 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  $\leq 1\%$ . Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un target glicemico meno stringente, il livello di HbA<sub>1c</sub>, di cui al punto b, può estendersi al 9% (75 mmol/mol), nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali età > 75 anni, insufficienza renale cronica di grado severo (GFR < 30ml/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.***
  - c. **Rischio di ipoglicemie severe o condizionanti le attività quotidiane, che sconsigli l'uso di altri classi di ipoglicemizzanti. Pertanto, la rimborsabilità con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.**

2. In **prosecuzione di terapia**, la rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti adulti con diabete mellito di tipo II, qualora siano soddisfatte le condizioni al punto b sopra citato:

**HbA<sub>1c</sub> < 8.5%**, 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  $\leq 1\%$ . Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un target glicemico meno stringente, il livello di HbA<sub>1c</sub>, di cui al punto b, può estendersi al 9% (75 mmol/mol), nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali età > 75 anni, insufficienza renale cronica di grado severo (GFR < 30ml/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.***

## 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 risulta controindicato o non appropriato.
2. In associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulta controindicato o non appropriato.
3. In associazione a insulina, con o senza metformina.

### 3. 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. Pertanto *la prescrizione in monoterapia di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa (il principio attivo alogliptin non è indicato in monoterapia); 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.

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

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

Pur essendo presente negli schemi AIFA relativi ai criteri di eleggibilità e di rivalutazione, **la repaglinide**, classificata erroneamente tra le sulfoniluree, cui è simile esclusivamente per meccanismo d'azione, **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.*

**SCHEMA RIEPILOGATIVO DELLE ASSOCIAZIONI CONCEDIBILI IN REGIME DI SSN**

TERAPIA:	DPP IV Inibitori					GLP1 Analoghi			SGLT2 inibitori		
	Alogliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin	Exenatide Exenatide RP	Lixisenatide	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 risulti controindicato o non appropriato.									✓	✓	✓
+ <b>INSULINA BASALE</b>	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
+ <b>METFORMINA</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓^	✓^	✓^
+ <b>METFORMINA</b> + <b>INSULINA BASALE</b>	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
+ <b>METFORMINA</b> + <b>SULFONILUREA</b>		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
+ <b>METFORMINA</b> + <b>PIOGLITAZONE</b>	✓			✓		✓	✓	✓			
+ <b>SULFONILUREA*</b>	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓			
+ <b>SULFONILUREA*</b> + <b>INSULINA BASALE</b>											
+ <b>PIOGLITAZONE*</b>	✓		✓	✓	✓	✓	✓				
+ <b>PIOGLITAZONE*</b> + <b>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 risulti controindicato o non appropriato.

**Grazie per l'attenzione**