



**REGIONE
PUGLIA**

**AREA POLITICHE PER LA PROMOZIONE
DELLA SALUTE DELLE PERSONE
E DELLE PARI OPPORTUNITÀ**

**SERVIZIO PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA
TERRITORIALE E PREVENZIONE**

Ufficio Politiche del Farmaco e
dell'Emergenza/Urgenza

AOO_152 /

PROTOCOLLO USCITA

Trasmissione a mezzo fax e
posta elettronica ai sensi
dell'art.47 del D. Lgs n. 82/2005

2695 del 28 Aprile 2015

Alla cortese attenzione:

Direttori Generali delle AA. SS.LL. e AA.OO.
Rappresentanti Legali IRCCS ed E.E.

Ai Direttori delle Aree Farmaceutiche -delle
AA.SS.LL.

Agli Ordini dei Medici delle Province
di BA, BT, BR, FG, LE, TA

Ai Rappresentanti delle
Organizzazioni sindacali MMG e PLS

Agli Ordini dei Farmacisti delle Province
di BA, BR, FG, LE, TA

Alla Federfarma Regionale
Alla Federfarma delle province
di BA, BT, BR, FG, LE, TA

Assofarm

Direttore Generale AREs
Ufficio PHT - AREs

Exprivia Healthcare It S.r.l.

Farmadati
Loro Sedi

Dirigente del Servizio -SIIS
Ufficio sistemi informativi e
flussi informativi
Sede

**Oggetto: Distribuzione per conto del medicinale per uso umano a base del
principio attivo Dapagliflozin/Metformina.**

www.regione.puglia.it

Ufficio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5403022 - Fax: 080 5409522

mail: mc.carbonara@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it



Ufficio Politiche del Farmaco e
dell'Emergenza/Urgenza

L'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA con Determinazioni AIFA n. 275/2015 pubblicata sulla G.U. n. 73/2015, unita alla presente, ha determinato il regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano INVOKANA base del principio attivo Dapagliflozin/Metformina nelle seguenti formulazioni:

- XIGDUO 5 mg/1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale – blister - 56 compresse - A.I.C. n. 043208091; Codice ATC : A10BD15CB

- XIGDUO 5 mg/850 mg - compressa rivestita con film - uso orale – blister - 56 compresse - A.I.C. n. 043208038; Codice ATC : A10BD15CA

XIGDUO è indicato per il diabete tipo 2.

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è classificato nella Classe A, soggetta a prescrizione medica limitativa (RRL), vendibile al pubblico su prescrizione di Centri ospedalieri e ambulatori come disposto dalla DGR n. 20/2009 e s.m.e.i.

La prescrizione è soggetta a diagnosi e piano terapeutico (PT) come da scheda allegata alla determina (allegato 1) ed è soggetto a quanto previsto dall'allegato 2 e successive modifiche, alla determinazione AIFA 29.10.2004 – PHT Prontuario della distribuzione diretta.

Infine, per quanto stabilito al punto n. 15 in premessa del nuovo Accordo PHT, in accordo con l'ARes-Puglia, si valuta positivamente la Distribuzione per conto di tale specialità medicinale.

Cordialmente,

AP/

**P.O. Ufficio Politiche del Farmaco
Emergenza / Urgenza**
Dott.ssa Maria Cristina Carbonara

Il Dirigente di Ufficio
Dott.ssa Mariangela Lomastro

www.regione.puglia.it

Ufficio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5403022 - Fax: 080 5409522

mail: mc.carbonara@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it

DETERMINA 13 marzo 2015.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Xigduo» (dapagliflozin/metformina), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 275/2015).

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, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del Farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 40, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, recante «Misure di razionalizzazione della finanza pubblica», che individua i margini della distribuzione per aziende farmaceutiche, grossisti e farmacisti;

Visto l'articolo 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 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 concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

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

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale*, serie generale n. 156 del 7 luglio 2006;

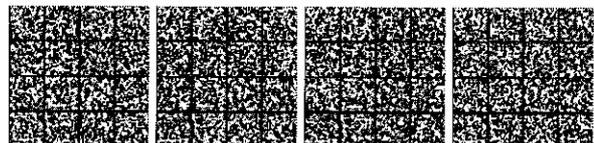
Vista la determinazione AIFA del 27 settembre 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale*, serie generale n. 227, del 29 settembre 2006, concernente «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata»;

Visto il decreto con il quale la società Astrazeneca AB è stata autorizzata all'immissione in commercio del medicinale Xigduo (dapagliflozin/metformina);

Vista la determinazione n. 339/2014 del 1° aprile 2014, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 94 del 23 aprile 2014, relativa alla classificazione del medicinale ai sensi dell'art. 12, comma 5, legge 8 novembre 2012, n. 189, di medicinali per uso umano approvati con procedura centralizzata;

Vista la domanda con la quale la ditta Astrazeneca AB ha chiesto la riclassificazione delle confezioni con n. A.I.C. 043208038/E e 043208091/E;

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico - scientifica nella seduta del 10 dicembre 2014;



Visto il parere del Comitato prezzi e rimborso nella seduta del 26 gennaio 2015;

Vista la deliberazione n. 5 in data 18 febbraio 2015 del Consiglio di amministrazione dell'AIFA adottata su proposta del direttore generale;

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Il medicinale XIGDUO (dapagliflozin/metformina) nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue:

Confezione: 5 mg/850 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (PVC/ACLAR/ALU) - 56 Compresse - A.I.C. n. 043208038/E (in base 10) 196MC6 (in base 32).

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa): € 35,78.

Prezzo al pubblico (I.V.A inclusa): € 59,05.

Confezione: 5 mg/1000 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (PVC/ACLAR/ALU) - 56 Compresse - A.I.C. n. 043208091/E (in base 10) 196MDV (in base 32).

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa): € 35,78.

Prezzo al pubblico (I.V.A inclusa): € 59,05.

Validità del contratto: 24 mesi.

Art. 2.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale XIGDUO (dapagliflozin/metformina) è la seguente:

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Internista - Endocrinologo - Geriatra (RRL).

Art. 3.

Condizioni e modalità di impiego

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT), come da scheda allegata alla presente determina (Allegato 1), e a quanto previsto dall'allegato 2 e successive modifiche, alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta -, pubblicata nel supplemento ordinario nella *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004.

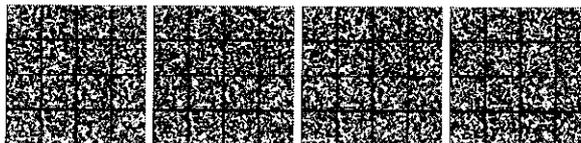
Art. 4.

Disposizioni finali

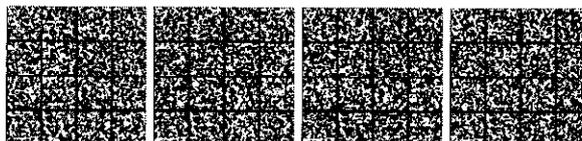
La presente determinazione ha effetto dal quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 13 marzo 2015

Il direttore generale: PANI



**PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI FARMACI
INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO 2 (SGLT-2)
NEL DIABETE TIPO 2**



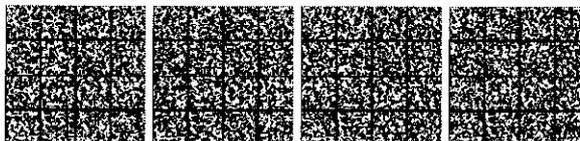
CONSIDERAZIONI GENERALI SULL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA:

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 trarre 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.

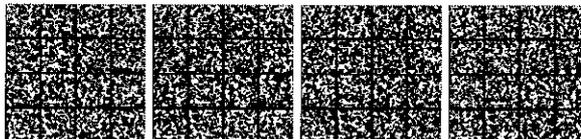
In aggiunta a tali considerazioni di appropriatezza prescrittiva si ritiene opportuno limitare la rimborsabilità degli inibitori di SGLT-2 ad alcune indicazioni in base alla consistenza dei dati in letteratura, in particolare riguardo il mantenimento dell'efficacia nel tempo, e alla disponibilità o meno di alternative terapeutiche.

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
- 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.

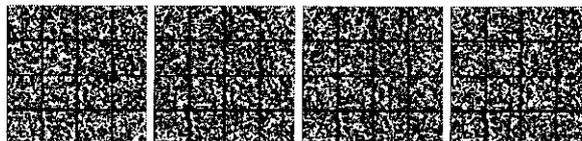


LIMITAZIONI ALLA RIMBORSABILITÀ:

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.



Piano Terapeutico per la prescrizione degli inibitori di SGLT-2 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 F 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 No	
Ipoglicemie dall'ultima valutazione? (solo al follow-up) Si (lievi , condizionanti le attività quotidiane , severe) No	
Reazioni avverse? Si (compilare la scheda di segnalazione ADR Ministeriale come da Normativa vigente) No	

<i>Prima prescrizione</i>	<i>Prosecuzione terapia: con modifiche senza modifiche</i>	
Principio attivo	Posologia/regime terapeutico	
<i>Dapagliflozin</i>	10 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> Monoterapia In associazione a metformina In associazione a insulina (con o senza metformina)
<i>Dapagliflozin/ Metformina</i>	5/850 mg/die x 2 5/1000 mg/die x 2	<ul style="list-style-type: none"> In associazione a insulina: si no

Data valutazione: _____

Timbro e firma del medico prescrittore

