

GPG e DSS per l'appropriatezza prescrittiva di acido bempedoico: Il MMG e il "piano B" per la prevenzione primaria e secondaria nei pazienti a rischio cardiovascolare



A cura del Dott. Domenico Pasculli - Molfetta, Bari

Membro del board medico e del gruppo dei Coordinatori Scientifici del Progetto GPG

Ancora oggi le statine rappresentano il cardine della terapia ipolipemizzante nei pazienti a rischio di eventi cardiovascolari sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria. Il controllo dell'assetto lipidico riveste un ruolo cruciale nella gestione di questi pazienti e le più recenti Linee Guida ESC raccomandano l'intensificazione degli obiettivi di trattamento per ottenere la maggior riduzione possibile delle lipoproteine a bassa densità: nei soggetti a rischio alto o molto alto l'obiettivo auspicabile della riduzione del colesterolo LDL (LDL-C) dovrebbe essere almeno del 50%; nei pazienti a rischio alto il target di LDL-C da raggiungere dovrebbe essere ≤ 70 mg/dl (1.8 mmol/l); in quelli a rischio molto alto l'obiettivo dovrebbe essere ≤ 55 mg/dl (1.42 mmol/l). Sempre maggiori evidenze supportano il concetto *"the earlier, the lower, and the longer, the better"*; esiste infatti una correlazione diretta tra riduzione di LDL-C e eventi cardiovascolari. Le statine riducono la produzione epatica di colesterolo inibendo l'enzima 3idrossi-3Metil-Glutaril-Coenzima A reduttasi (HMGCR), enzima tuttavia presente anche a livello muscolare. Questo spiega gli importanti effetti collaterali di tipo dose dipendente che caratterizzano questa classe di farmaci. Tra il 7 e il 29% dei pazienti in terapia con statine riporta infatti effetti indesiderati muscoloscheletrici che ne limitano la somministrazione o ne richiedono la sospensione. La riduzione della compliance per assunzione incostante o l'abbandono della terapia con statine determinano ovviamente incremento del rischio di eventi cardiovascolari. Negli ultimi anni i grandi sforzi profusi nella ricerca scientifica in ambito cardiovascolare hanno permesso lo sviluppo e l'introduzione nella pratica clinica di nuove classi di farmaci ipolipemizzanti, ma in considerazione della comprovata efficacia, basso costo, disponibilità su vasta scala, e in accordo con le linee guida internazionali, le statine, in uso da oltre 30 anni, restano il trattamento farmacologico di prima linea per la gestione delle dislipidemie, sia in prevenzione primaria che secondaria.

Quando il trattamento con statine, anche alle massime dosi tollerate, non ottiene il raggiungimento del target terapeutico personalizzato, l'aggiunta di ezetimibe, che blocca il riassorbimento intestinale del colesterolo secreto con la bile agendo sulla proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ha dimostrato avere un effetto additivo in termini di riduzione dei livelli di LDL-C e di eventi cardiovascolari. Oltre ai fibrati e ad altre molecole (es. resine, niacina), altri farmaci utili per ottenere e mantenere nel tempo i target terapeutici raccomandati sono gli anticorpi monoclonali (evolcumab e alirocumab) diretti contro la proteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (inibitori PCSK9), un induttore della degradazione del recettore per le lipoproteine a bassa densità (LDL). Questi farmaci, potenti agenti per la riduzione di LDL-C e del rischio cardiovascolare ad esso correlato, sono somministrati sottocute due volte al mese, ma a causa dei costi elevati e dei limiti alla rimborsabilità non hanno trovato un utilizzo estensivo. Un ulteriore passo avanti è stato fatto con lo sviluppo di un approccio basato sul silenziamento genico di PCSK9: l'inclisiran, andando ad interferire con la sintesi di PCSK9, consente di ottenere una riduzione dei livelli di LDL-C simile a quella degli anticorpi monoclonali. Un'ultima, in linea temporale, opzione terapeutica che va a colmare il bisogno clinico di un trattamento mirato alla riduzione della sintesi epatica del LDL-C, utilizzabile su larga scala con costi contenuti e di facile somministrazione, è rappresentata dall'acido bempedoico, un profarmaco che viene convertito nel metabolita attivo, acido bempedoico-coenzima A, da un enzima specifico presente esclusivamente a livello epatico. L'acido bempedoico-coenzima A agisce su una proteina, l'adenosin trifosfato citrato liasi ("adenosine-triphosphate citrate lyase", ACLY), un enzima citosolico che, nella catena di reazioni biochimiche che si succedono nel processo di sintesi del colesterolo, agisce a monte rispetto all'enzima HMGCR. L'attivazione esclusivamente epatica dell'acido bempedoico lo differenzia sostanzialmente dalle statine, che invece inibiscono l'enzima HMGCR anche a livello muscolare: per tale motivo acido bempedoico comporta un ridotto rischio di sintomi muscolari.

L'AIFA, in data 27 gennaio 2023, ha **approvato la rimborsabilità** (classe A-PHT, distribuito in DD/DPC) dell'**acido bempedoico** e della sua associazione a dose fissa con ezetimibe, una nuova classe di farmaci first-in-class, per il trattamento di elevati livelli di LDL-C in pazienti adulti (la sicurezza e l'efficacia in soggetti < 18 anni non sono state ancora stabilite). Il trattamento è rimborsato nei pazienti con diagnosi di ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote, ipercolesterolemia primaria non familiare o dislipidemia mista, previa valutazione della classe di rischio cardiovascolare, secondo le indicazioni della Nota AIFA 13, e che presentino un LDL-C con valore non superiore del 20% rispetto al target terapeutico nonostante il trattamento di 1° e 2° livello con statine al massimo dosaggio tollerato da sole o in associazione con ezetimibe oppure in caso di intolleranza o controindicazione. Per i target di LDL-C raccomandati rispetto ai livelli di rischio cardiovascolare occorre sempre fare riferimento alla Nota AIFA 13. Nello Studio FDC l'associazione di acido bempedoico 180 mg con ezetimibe 10 mg ha permesso di raggiungere una riduzione di LDL-C del 36%. L'associazione di acido bempedoico con basse dosi di statina permette inoltre di raggiungere livelli di LDL-C simili a quelli ottenibili con il quadruplo della dose della stessa statina in monoterapia; l'associazione, dunque, risulta del tutto vantaggiosa allorquando sia necessario intensificare la terapia ipolipemizzante in un paziente in terapia con statine senza correre il rischio di eventi avversi dose dipendenti.

Con la Determina AIFA del 27/1/2023 questa nuova ed efficace **terapia orale** è entrata nell'armamentario terapeutico, oltre ad essere di facile accesso in quanto prescrivibile dal MMG oltre che **dagli specialisti**. Il medico prescrittore utilizzerà una apposita scheda di prescrizione e seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico.

All'inizio del trattamento la **prescrizione del farmaco deve essere associata alla compilazione della "Prima scheda di prescrizione"** la cui validità è al massimo di 6 mesi, ma è opportuno eseguire il primo *follow-up* entro i primi 3 mesi di terapia. Al follow-up se la terapia è confermata il prescrittore dovrà compilare la scheda di *Rinnovo prescrizione*, che avrà però scadenza a 6 o 12 mesi.

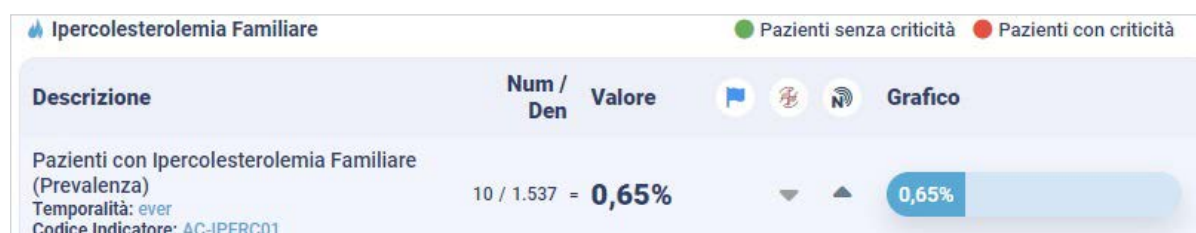
La dose raccomandata di acido bempedoico è pari ad una compressa da 180 mg assunta una volta al giorno indipendentemente dai pasti; anche l'associazione fissa con ezetimibe 10 mg deve essere assunta sempre una volta al giorno. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione renale o epatica da lieve a moderata, mentre non sono disponibili dati relativi ai pazienti con compromissione renale o epatica severa. In questi casi può essere opportuno un monitoraggio addizionale delle reazioni avverse e valutare periodicamente la funzionalità epatica e quella renale.

Alla luce della Determina AIFA del 27-01-2023 dunque anche il MMG è abilitato a prescrivere acido bempedoico, da solo o in associazione preconstituita con ezetimibe, quando ricorrano le condizioni di appropriatezza indicate e previa compilazione della Scheda di Prima Prescrizione o di Rinnovo della stessa. Il primo problema che si pone per il MMG è l'individuazione della popolazione target: quanti e chi sono i pazienti eleggibili al trattamento con acido bempedoico? La ricerca per individuare questi pazienti deve considerare due parametri essenziali: il valore del rischio cardiovascolare valutato con ESC Score, il valore del LDL-C non allineato al target appropriato per quel singolo paziente.

GPG (General Practice Governance) e **DSS** (Sistema di Supporto Decisionale clinico) integrato nel gestionale Millewin offrono validi strumenti a supporto dell'attività professionale del MMG: permettono non solo di identificare i pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento, ma anche di adempiere ai compiti burocratici previsti dalla Determina AIFA 23-1-2023. I due add-on offrono funzioni diverse e si distinguono in particolare per l'approccio al paziente dislipidemico a rischio cardiovascolare e per il supporto fornito.

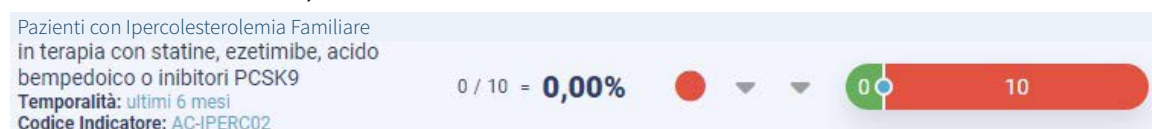
GPG e l'acido bempedoico

Nei vari moduli del **GPG** non è attualmente presente un modulo specifico per acido bempedoico, ma molti indicatori permettono di individuare, con approccio di popolazione, i pazienti eleggibili al trattamento secondo le indicazioni della Determina AIFA. All'interno del modulo Patologie di Governo Clinico l'indicatore **AC-IPERC01**



della patologia Ipercolesterolemia Familiare permette di valutare la prevalenza dei pazienti che probabilmente ne sono affetti.

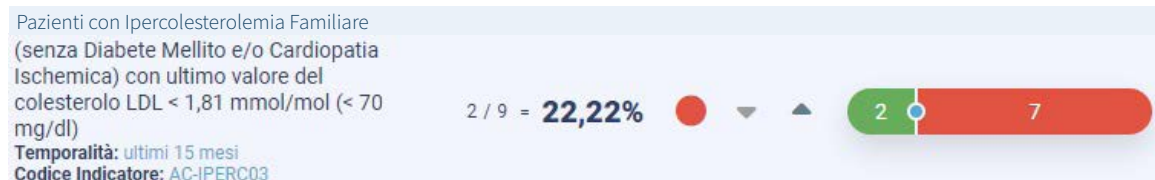
L'indicatore **AC-IPERC02**,



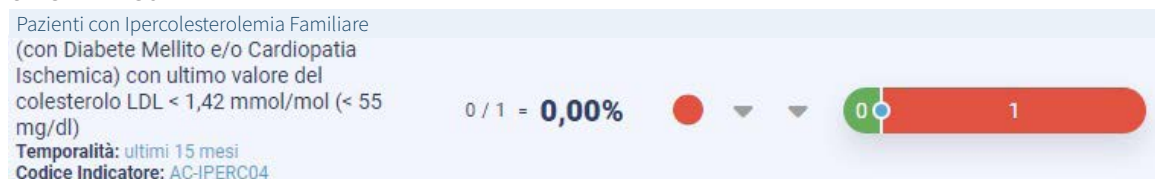
di appropriatezza terapeutica, mette in evidenza le criticità gestionali; identifica infatti quanti e chi sono i pazienti con probabile ipercolesterolemia familiare che non sono in trattamento con ipolipemizzanti: statine, ezetimibe, acido bempedoico o inibitori del PCSK9. Questi pazienti, identificati sulla base della assenza di prescrizione di almeno due confezioni di farmaco negli ultimi 6 mesi dalla data indice (data dell'analisi),

rappresentano rilevanti criticità gestionali da attenzionare prioritariamente a causa dell'elevato rischio cardiovascolare; ma anche i pazienti in trattamento, anch'essi ad alto rischio, dovrebbero essere rivalutati per verificare aderenza e rispetto dei target di cura; le liste dei pazienti rappresentano come noto la base di partenza per programmare e intraprendere le azioni correttive.

Gli altri due indicatori, di esito intermedio, **AC-IPERC03**

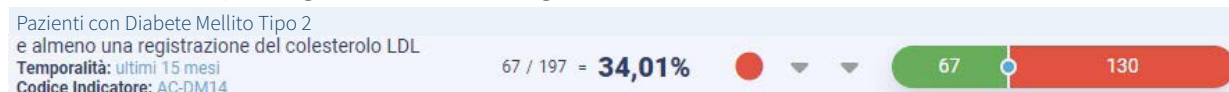


e **AC-IPERC04**

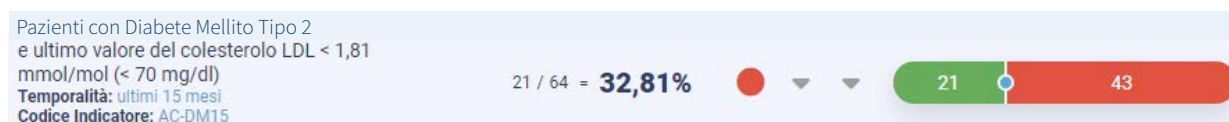


permettono di verificare il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico di LDL-C nei pazienti con probabile ipercolesterolemia familiare rispettivamente non diabetici e/o non cardiopatici (<70 mg/dl – 1.81 mmol/l) e con Diabete mellito e/o cardiopatia ischemica (<55 mg/dl – 1.42 mmol/l). I pazienti con criticità individuati con questi due indicatori non raggiungono il target di cura e potrebbero essere eleggibili al trattamento con acido bempedoico.

Nell'ambito della patologia Diabete Mellito, gli indicatori **AC-DM14**

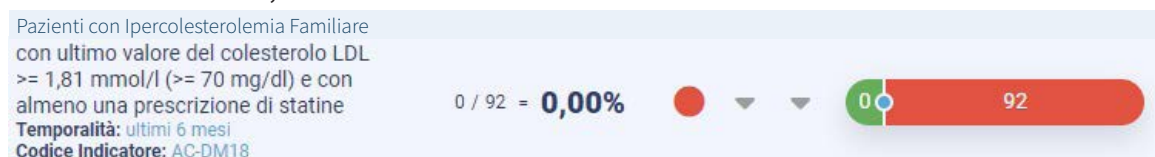


e **AC-DM15**



anch'essi di esito intermedio, verificano chi sono i pazienti critici che non hanno LDL-C registrato negli ultimi 15 mesi o che hanno un valore di LDL-C registrato negli ultimi 15 mesi più non allineato all'obiettivo terapeutico raccomandato dalle linee guida ESC (Nota 13): <70 mg/dl (1.81 mmol/l). Tra questi pazienti critici potrebbero esservi soggetti eleggibili al trattamento con acido bempedoico ed occorre pertanto procedere ad una rivalutazione della loro situazione clinica.

L'indicatore **AC-DM18**,



di appropriatezza terapeutica, identifica i pazienti diabetici in terapia con ipolipemizzanti (statine con o senza ezetimibe) che hanno l'ultimo valore di LDL-C, eseguito negli ultimi 6 mesi, non a target >70 mg/dl (1.81 mmol/l).

I pazienti identificati come critici sono i soggetti che non sono in trattamento con ipolipemizzanti o che non sono aderenti; anche tali criticità vanno affrontate prioritariamente trattandosi di pazienti, comunque, con possibile indicazione a trattamento con acido bempedoico: occorre valutare il motivo di una eventuale non aderenza al trattamento (Intolleranza? Eventi avversi? Controindicazioni? Scarsa compliance?) e ridiscutere la terapia con il paziente. Devono essere rivalutati o monitorati anche i pazienti in trattamento: potrebbero esserci soggetti ancora non sufficientemente controllati eleggibili al trattamento con acido bempedoico.

L'indicatore AC-MC13,

Pazienti con Malattia Coronarica
e ultimo valore di colesterolo LDL \geq
1,81 (\geq 70 mg/dl) e almeno una
prescrizione di statine
Temporalità: ultimi 12 mesi
Codice Indicatore: AC-MC13

0 / 2 = **0,00%**



di appropriatezza terapeutica, identifica i pazienti con ultimo valore di LDL-C registrato negli ultimi 12 mesi >70 mg/dl (1.81 mmol/l) e verifica se negli stessi è presente la prescrizione di almeno una confezione di statine con o senza ezetimibe nello stesso arco temporale. Come già visto per i pazienti diabetici, i soggetti identificati con criticità devono essere rivalutati prioritariamente stante l'alto rischio cardiovascolare (sono intolleranti alle statine? Hanno sospeso il trattamento per problemi muscolari? Non sono complianti? Potrebbero essere eleggibili al trattamento con acido bempedoico), ma occorre rivalutare i soggetti in trattamento perché, se verificati non a target, potrebbero anch'essi essere eleggibili al trattamento con acido bempedoico.

Nel modulo *Rischio Clinico* anche la sezione *Alto rischio cardiovascolare* può contribuire alla individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento con acido bempedoico.

L'indicatore RC-ARCV07

Pazienti con Alto Rischio CV
e ultimo valore del colesterolo LDL $<$ 1,81
mmol/l ($<$ 70 mg/dl)
Codice indicatore: RC-ARCV07
Temporalità: ever

105 / 584 = **17,98%**



identifica tra tutti i pazienti ad alto rischio cardiovascolare chi sono quelli che hanno l'ultimo valore di LDL-C registrato a target <70 mg/dl (1.81 mmol/l) senza limiti di tempo; i pazienti critici sono quelli che invece non raggiungono l'obiettivo terapeutico o non hanno LDL-C registrato.

L'indicatore RC-ARCV10

Pazienti con Alto Rischio CV
e ultimo valore del colesterolo LDL \geq 1,81
mmol/l (\geq 70 mg/dl) in terapia con
antidislipidemici
Codice indicatore: RC-ARCV10
Temporalità: ultimi 12 mesi

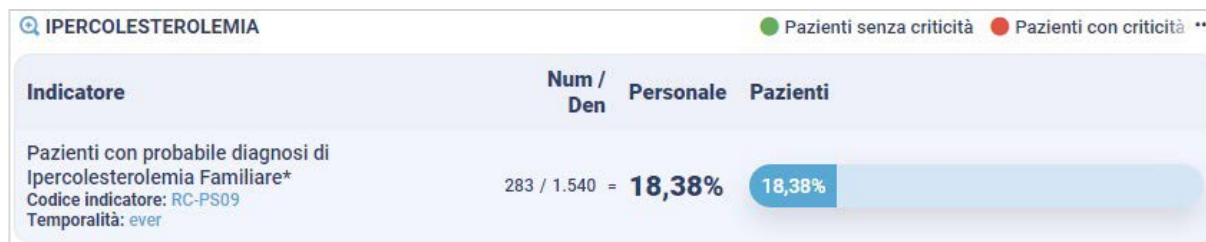
16 / 25 = **64%**



rileva la popolazione dei pazienti ad alto rischio CV con LDL-C registrato negli ultimi 12 mesi >70 mg/dl (1.81 mmol/l), che sono in trattamento con anti-dislipidemico e ciononostante non raggiungono l'obiettivo terapeutico. I pazienti critici sono ovviamente soggetti con LDL-C >70 mg/dl (1.81 mmol/l) che non sono in trattamento con ipolipemizzanti (almeno una confezione negli ultimi 12 mesi).

Per questi ultimi occorre una accurata revisione clinica con eventuale prescrizione del trattamento con acido bempedoico qualora ricorrano le condizioni previste dalla Determina AIFA, ma anche tra i pazienti in terapia che non raggiungono l'obiettivo terapeutico potrebbero esserci pazienti eleggibili al trattamento con acido bempedoico e pertanto occorrerebbe rivalutare anche loro.

L'indicatore RC-PS09



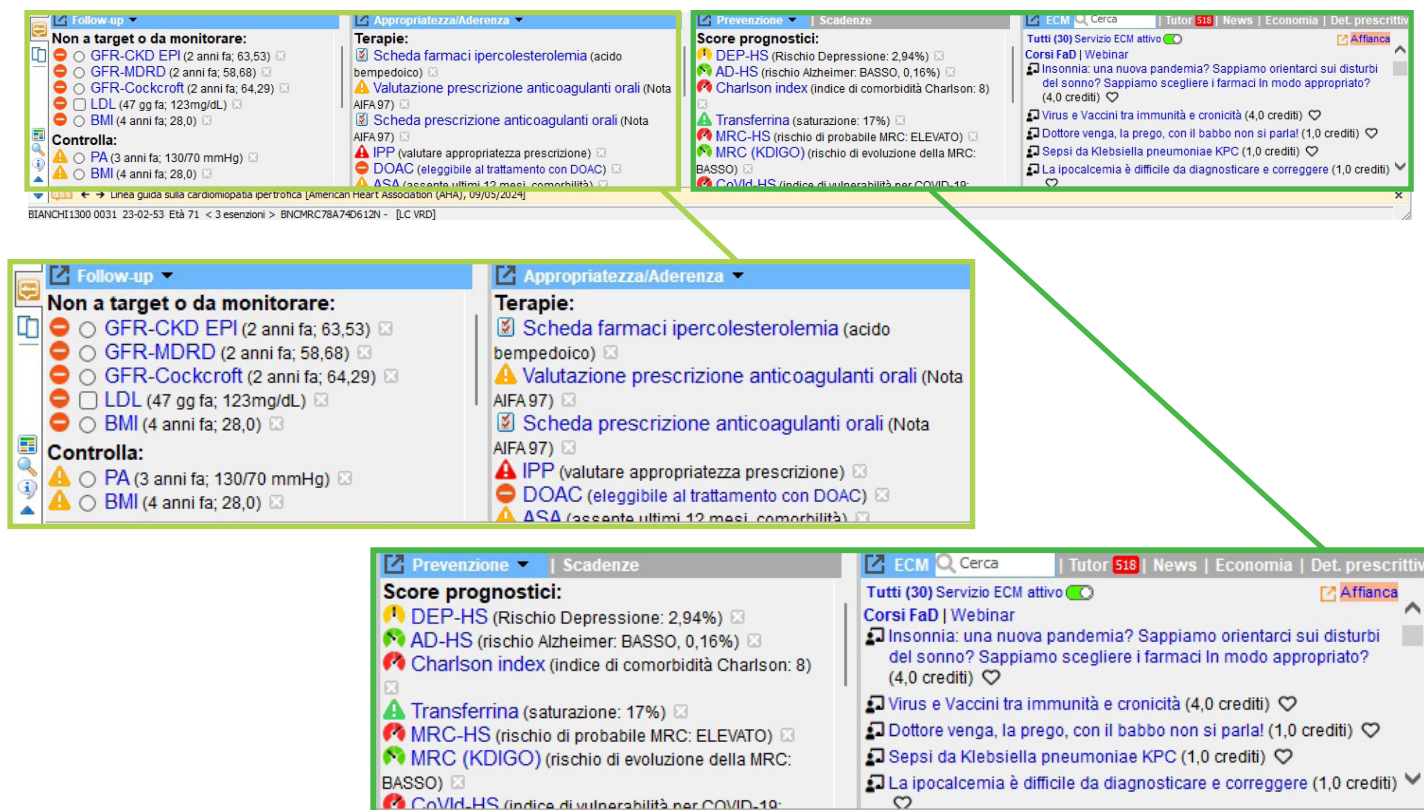
di Ipercolesterolemia Familiare nel modulo *Prevenzione Secondaria di Governo Clinico* infine permette di valutare la prevalenza e identificare i pazienti con probabile ipercolesterolemia familiare.

I soggetti identificati dovrebbero essere rivalutati sia per una accurata definizione diagnostica, sia perché, trattandosi di pazienti probabilmente ad alto rischio cardiovascolare, potrebbero essere eleggibili al trattamento con acido bempedoico se già in terapia con statina e/o ezetimibe e non a target.

Se GPG, con approccio di popolazione, permette di identificare gruppi di pazienti probabilmente eleggibili al trattamento con acido bempedoico, in previsione di un apposito modulo specifico, il **DSS** integrato nella cartella clinica, grazie ad una corposa serie di algoritmi sempre attivi in background.

DSS verifica in tempo reale durante la visita, le varie situazioni cliniche e nel momento stesso in cui il medico accede alla cartella del paziente analizza i dati registrati e mostra una serie di messaggi relativi a follow-up secondo PDTA, appropriatezza diagnostica e terapeutica, prevenzione primaria e secondaria suggerendo gli interventi che potrebbero essere utili in quel momento per quel paziente (Fig.1).

Figura 1 - Barra del DSS in Millewin



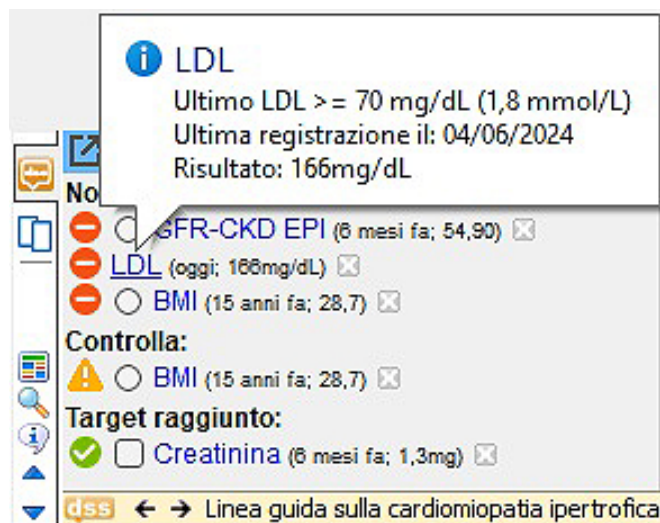


Figura 2 - Avviso di valutazione del target LDL.

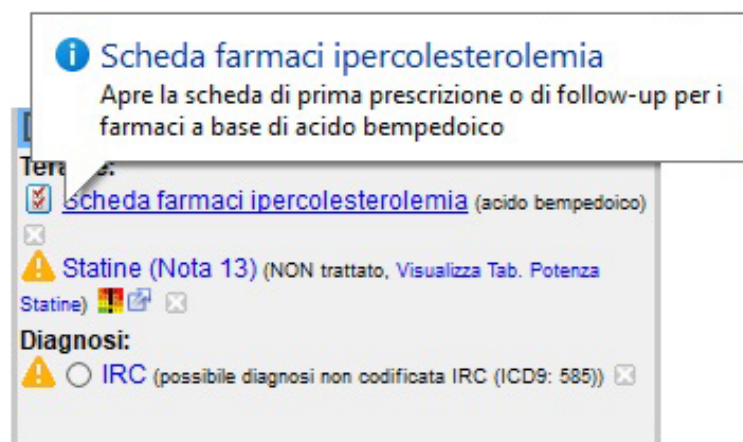


Figura 3 - Alert per accedere al percorso guidato o alla compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione o la Scheda di follow-up.

Appropriatezza/aderenza (Fig.3). Tale messaggio si attiva anche al momento della prescrizione di uno dei due farmaci a base di acido bempedoico. Lo sfioramento del messaggio apre un fumetto che riporta il rationale del messaggio indicando al medico la possibilità di accedere alla compilazione della Scheda di prima prescrizione o di Follow-up di acido bempedoico previa valutazione clinica sulla base delle indicazioni di appropriatezza indicate nella Determina AIFA 23-1-2023.

I messaggi visualizzati si modificano in tempo reale nel momento stesso in cui il medico apporta modifiche nel data base, ad es. registrando un problema clinico o inserendo il valore di un accertamento.

Oltre alle sezioni sopradescritte il DSS offre al medico il servizio *Tutor* che permette aggiornamento in tempo reale e formazione a distanza con dati aggiornati della letteratura, riviste, corsi ECM etc, tutti documenti e collegamenti selezionati e indicizzati rispetto al problema clinico selezionato nella lista problemi di Millewin e informazioni economiche relative alla spesa prodotta per farmaci ed accertamenti. Un algoritmo specifico del DSS rileva immediatamente i pazienti ad alto rischio cardiovascolare che hanno LDL-C non a target; se il paziente presenta queste caratteristiche il DSS visualizza un avviso per il medico nel campo *Follow-up* in basso a sinistra tra gli accertamenti non a target o da monitorare (Fig.2). La categoria di rischio CV (medio, moderato, alto o molto alto), definita in accordo alla Nota 13, e/o il valore di LDL regolano, nel DSS, la comparsa del messaggio "Scheda farmaci ipercolesterolemia (acido bempedoico)" sotto la voce *Terapie* nel campo

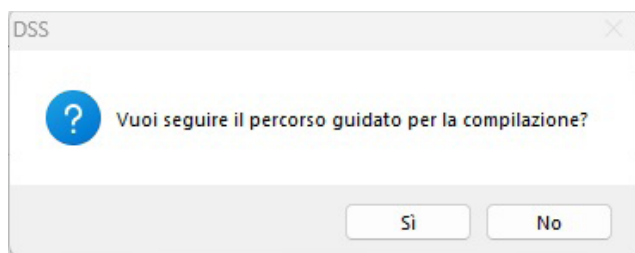


Figura 4 - Conferma del percorso da seguire per la Scheda di valutazione e prescrizione o la Scheda di follow-up.

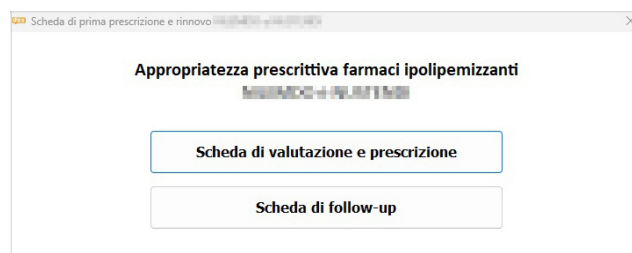


Figura 5 - Selezione della Scheda di valutazione e prescrizione o della Scheda di follow-up.

Nel momento in cui il medico decida di prescrivere acido bempedoico, da solo o in associazione con ezetimibe, potrà con un semplice click sul messaggio, aprire la “Scheda Appropriatezza prescrittiva farmaci ipo-colesterolemizzanti” (Fig.4) e procedere direttamente alla compilazione oppure, opzione preferibile, seguire un percorso guidato alla prescrizione appropriata, proposto dallo stesso DSS.

Nella prima finestra che appare a video sono visualizzati due tasti con i quali è possibile selezionare o la compilazione della *Scheda di valutazione e prescrizione* o la *Scheda di follow-up* (Fig.5). Se trattasi di prima prescrizione la selezione del tasto *Scheda di valutazione e prescrizione* apre un pop up che invita a decidere se avviare o meno il percorso guidato. Selezionando il tasto *No* sarà visualizzata immediatamente la scheda AIFA che dovrà essere compilata manualmente (Fig.6).

SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI [REDACTED] NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore [REDACTED] Tel [REDACTED]

Specialista in [REDACTED] U.O. [REDACTED] Az. Sanitaria FI114

Paziente (nome e cognome) 7371 BIANCHI1737 Sesso: ☒ M ☐ F

Data di Nascita 21/05/1952 Residenza Via ROMA, 123, 55

Codice Fiscale BIA73712A21P456X

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

A DIAGNOSI

☐ Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote

☐ Ipercolesterolemia primaria non familiare

☐ Dislipidemia mista

B CLASSE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE (fare riferimento alla Nota 13 per la classificazione del livello di rischio)

Stampa Salva Annulla

Figura 6 - Scheda di valutazione e prescrizione o la Scheda di follow-up.

La selezione del tasto *Si* invece avvia il percorso guidato alla prescrizione appropriata; la prima finestra del percorso guidato mostra infatti le due opzioni possibili. Una volta selezionata la proposta terapeutica la selezione del tasto *Avanti* in basso a destra permette di proseguire lungo il percorso. Nelle successive finestre vengono valutati singolarmente i diversi criteri di appropriatezza indicati nella Determina AIFA. La finestra successiva infatti riguarda il **primo criterio (A Fig.7)** che fa riferimento alla condizione clinica che giustifica la prescrizione, in altre parole occorre selezionare la dislipidemia da cui è affetto il paziente tra quelle riportate tra le indicazioni al trattamento nella scheda tecnica di acido bempedoico.

Il campo *Patologie/Accertamenti* in basso permette di scorrere o ricercare, mediante codice o descrizione, sia i problemi registrati in cartella sia gli accertamenti con relativi risultati, in modo tale da facilitare la revisione della lista dei problemi e degli accertamenti registrati e agevolare la scelta condizione da selezionare, azione quest'ultima necessaria per poter proseguire nel percorso guidato, sempre premendo il tasto *Avanti*.

Criterio A | Prescrizione

Se il/la paziente è affetto da una delle seguenti condizioni, indicare quale:

☐ Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote

☐ Ipercolesterolemia primaria non familiare

☒ **Dislipidemia mista**

Patologie Accertamenti

Consulta le patologie attive del paziente

20-02-2024	272.0	IPERCOLESTEROLEMIA
27-02-2009	460	RAFFREDDORE
26-11-2008	V70.0	CONTROLLO SALUTE
12-08-2008		Varie
12-08-2008		Procedure di prevenzione

Chiudi ← Indietro Avanti →

Figura 7 - Criterio A, selezione delle condizioni patologiche.

Scheda di prima prescrizione e rinnovo

Criterio B | Prescrizione

Verificare la **CLASSE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE** del paziente
(fare riferimento alla Nota 13 per la classificazione del livello di rischio)

☐ MEDIO ☐ MODERATO ☐ ALTO ☒ **MOLTO ALTO**

Il paziente presenta un rischio CV **molto alto** dai dati in cartella:

410.9	INFARTO MIOCARDICO ACUTO	05/06/2024
GFR	Valore: 0,57	ieri

Figura 8 - Criterio B, selezione della classe di rischio cardiovascolare.

Scheda di prima prescrizione e rinnovo

Criterio D | Prescrizione

VALUTARE LA DISTANZA dell'C-LDL DAL TARGET TERAPEUTICO in base alla classe di Rischio CV

NB: IL VALORE DI LDL DEL PAZIENTE NON DEVE ESSERE SUPERIORE AL 20% RISPETTO AL VALORE TARGET nonostante il trattamento di 1° e 2° livello con statine e/o ezetimibe (per i target raccomandati rispetto ai livelli di rischio fare riferimento alla Nota 13)

Ultimo valore di LDL registrato: **123mg/dL, 18-04-2024.**
Rischio CV MOLTO ALTO (target LDL < 70 mg/dl)

Valore di LDL SUPERIORE al 20% rispetto al valore target (FARMACO NON PRESCRIVIBILE).
(NB. SE target LDL < 70 mg/dl, il paziente deve presentare un valore di LDL non superiore a 88 mg/dL)

Figura 9 - Criterio D, valutazione della distanza del target di LDL in base alla classe di rischio.

La finestra successiva, con il **Criterio B** (Fig.8), mostra la classe di rischio cardiovascolare del paziente valutata con “ESC Score” e con riferimento alle indicazioni della Nota AIFA 13. A condizione che in cartella siano registrati tutti i dati necessari il **DSS** valuta automaticamente la classe di rischio cardiovascolare e la visualizza a caratteri rossi; i criteri seguiti per la valutazione sono mostrati nella tabella in basso.

Se necessario, utilizzando i tasti *Consulta patologie* e *ESC score* visualizzati al centro della finestra, è anche possibile consultare la lista dei problemi o visualizzare l’ultimo ESC score valutato e registrato in cartella.

La selezione della classe di rischio cardiovascolare permette al **DSS** di calcolare la distanza di LDL-C dal target terapeutico appropriato per quella classe di rischio, che, come da Determina AIFA, non deve essere superiore al 20%. Il **Criterio D** (Fig.9) visualizzato nella finestra successiva, infatti, propone il testo della Determina AIFA insieme al valore ultimo di LDL-C registrato e al target da raggiungere in rapporto alla classe di rischio; la distanza dal target viene calcolata automaticamente dal **DSS** e mostrata a video; se distanza maggiore del 20% o se valore di LDL-C inferiore al target il **DSS** segnalerà l’inappropriatezza della prescrizione secondo le indicazioni AIFA (FARMACO

NON PRESCRIVIBILE o meglio non concedibile a carico del SSN). Pertanto, anche se prescrizione inappropriata sarà comunque possibile proseguire nel percorso guidato e procedere alla compilazione della finestra con il **Criterio E** (Fig.10) che riguarda la terapia in atto. Come da Determina AIFA la nota visualizzata ricorda che la prescrizione dell'acido bempedoico è possibile solo in seguito a trattamento di 1° e 2° livello con statine, alla massima dose tollerata più ezetimibe, o in caso di trattamento con ezetimibe in presenza di controindicazione o intolleranza al trattamento di 1° e 2° livello con statine, o in seguito di trattamento di 1° e 2° livello con statine, alla massima dose tollerata, in presenza di intolleranza all'ezetimibe (esclusa la combinazione fissa acido bempedocio-ezetimibe in questo caso) o infine, in caso di intolleranza all'ezetimibe ed alle statine. Occorre tener presente che, qualora l'indicazione della terapia in atto non dovesse rispettare i criteri di appropriatezza della Determina AIFA, il DSS segnalerà il problema e non permetterà di proseguire ulteriormente.

La finestra successiva (Fig.11), ultima del percorso guidato, segnala che la **validità della scheda all'atto della prima prescrizione non può superare i 6 mesi** e permette di indicare la data prevista del follow-up.

Figura 10 - Criterio E, selezione delle terapie in atto e/o eventuali intolleranze.

Figura 11 - Selezione della data prevista per il follow-up.

Come da indicazioni della Determina AIFA è opportuno impostare il primo follow-up e dunque la prima scadenza della scheda, almeno dopo i primi 3 mesi, ma è possibile scrivere manualmente la data di scadenza o utilizzare le opzioni presenti per impostare la scadenza a 1, 3 o massimo 6 mesi.

Premendo per l'ultima volta il tasto *Avanti* verrà visualizzata la Scheda di prescrizione e valutazione compilata in ogni sua voce (Fig.12). La scheda stampata potrà essere consegnata al paziente e/o salvata nel database in lista accertamenti e/o inviata all'azienda se previsto da norme locali. All'atto della prima prescrizione del farmaco occorrerà registrare data di scadenza del piano terapeutico che corrisponde alla scadenza del follow-up per il rinnovo eventuale della prescrizione.

SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI [REDACTED] NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore Tel

Specialista in U.O. Az. Sanitaria

Paziente (nome e cognome) Sesso: ☒ M ☐ F

Data di Nascita Residenza

Codice Fiscale

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

A DIAGNOSI

☐ Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote

☒ Ipercolesterolemia primaria non familiare

☐ Dislipidemia mista

B CLASSE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE (fare riferimento alla Nota 13 per la classificazione del livello di rischio)

Figura 12 - Scheda di valutazione e prescrizione compilata.

In tale occasione premendo il tasto *Scheda di follow-up* nella finestra *Appropriatezza prescrittiva farmaci ipo-colesterolemizzanti* verrà immediatamente visualizzata la Scheda di follow-up come da Determina AIFA 23-1-2023; il paziente dovrà rispondere alle prime tre semplici domande sulla sua situazione clinica, sulla tollerabilità e regolarità dell'assunzione del farmaco; il medico dovrà rispondere alle domande riguardo alla comparsa di eventuali eventi avversi (che dovranno essere segnalati tempestivamente al Servizio di Farmacovigilanza dell'azienda), all'attuale classe di rischio CV e all'eleggibilità del paziente al trattamento. Anche in questo caso occorre indicare la data prevista per il successivo follow-up: 3, 6 o 12 mesi secondo le condizioni del paziente. Anche questa scheda può essere salvata nella lista accertamenti o stampata. Con il rinnovo della prescrizione sarà impostata anche la nuova data di scadenza del piano terapeutico e dunque del successivo follow-up.

Come già accaduto per gli anticoagulanti diretti (NAO), per i farmaci in Nota 100 e per quelli in nota 99, anche l'acido bempedoico entra di forza nell'armamentario terapeutico del MMG al quale vengono riconosciute le necessarie professionalità, capacità cliniche, possesso di conoscenze e competenze. Considerato che circa l'80% dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare non raggiunge il goal terapeutico nonostante l'assunzione di trattamenti come statine e altre terapie ipolipemizzanti, è molto importante per il MMG conoscere e saper utilizzare questo nuovo trattamento orale, first-in-class per il suo meccanismo d'azione, un buon piano B e non un trattamento sostitutivo, da aggiungere agli altri trattamenti ipolipemizzanti, per ridurre ulteriormente i livelli di LDL-C e il rischio di eventi fatali e non fatali tra i propri pazienti non sufficientemente controllati, migliorando la qualità delle cure e contribuendo alla sostenibilità del SSN. Gli add-on **GPG** e **DSS** insieme alla cartella clinica rappresentano validi strumenti di supporto per la professione capaci di aiutare il clinico ad individuare la popolazione eleggibile al trattamento con acido bempedoico ed a prescrivere correttamente il farmaco nel rispetto delle indicazioni di appropriatezza prescrittiva.

Riferimenti bibliografici:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.
3. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020;5:1-12. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>
4. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593-603.
5. Jadhav SB et al. Pharmacodynamic effect of bempedoic acid and statin combinations: predictions from a dose-response model. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 8, Issue 6, October 2022, Pages 578–586. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab064>
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
7. Di Fusco SL et al. ANMCO Expert opinion: Posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2023;24(6):490-498.
8. Alberto Corsini A, Scicchitano P. Acido bempedoico: meccanismo d'azione. *G Ital Cardiol* 2021;22(4 Suppl 1):9S-14S.
9. Nissen SE, Lincoff AM. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 388:1353-1364, Apr 2023 - RCP acido bempedoico,
10. Determina AIFA n.20/2023 del 13 Gennaio 2023. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.22 del 27-01-2023.
11. Determina AIFA n.21/2023 del 13 Gennaio 2023. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.22 del 27-01-2023.
12. Determina AIFA 27 Dicembre 2023. Aggiornamento del piano terapeutico per «Nilemdo» e «Nustendi» nei pazienti con ipercolesterolemia.
13. Dhruv S Kazi, Bempedoic Acid for High-Risk Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Not a Statin Substitute but a Good Plan B. *JAMA* 2023 Jul 11;330(2):123-125.