



Considerazioni sulla prescrivibilità dei farmaci per il trattamento delle dislipidemie

Documento di commento alla
attuale nota AIFA n. 13

*Documento PTR n. 352
Luglio 2024*

Gruppo di lavoro Regionale

Daniela Aschieri – U.O. Cardiologia, AUSL di Piacenza

Claudio Borghi - Centro aterosclerosi e dislipidemie, AOU di Bologna

Francesca Carubbi – U.O. Medicina metabolica, AOU di Modena

Centenaro Giovanni Maria – MMG, AUSL di Piacenza

Giulio Formoso - Area di Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia, AUSL di Reggio Emilia

Marcello Galvani – U.O. Cardiologia, AUSL della Romagna, membro CRF

Alessandro Navazio – U.O. Cardiologia Azienda USL di Reggio Emilia, membro CRF

Denis Savini – Dipartimento Farmaceutico, AUSL di Bologna

Stefano Urbinati - U.O. Cardiologia AUSL di Bologna

DG Sanità RER

Anna Maria Marata

Nicola Magrini

Elisabetta Pasi

Roberta Giroladini

Ester Sapigni

Si ringraziano:

Fabio Pieraccini – Direzione Dipartimento Farmaceutico, AUSL della Romagna

Lucia Rossi – U.O.C. Direzione Assistenza Farmaceutica Ospedaliera Rimini, AUSL della Romagna –
componente Commissione Regionale del Farmaco

Laura Fantini – Farmacia, Ospedale di Rimini, AUSL della Romagna

per il supporto nella revisione del testo.

Sommario

| | |
|--|----|
| Premessa ed obiettivi del Documento | 3 |
| 1.1 Cosa raccomandano le principali linee guida e loro approccio metodologico | 4 |
| 1.2 Definizione del rischio CV | 6 |
| 1.3 Quali pazienti trattare con farmaci ipolipemizzanti e quali target raggiungere | 14 |
| 1.4 Scelta del trattamento ipolipemizzante | 17 |
| Bibliografia..... | 21 |

Premessa ed obiettivi del Documento

Il presente Documento, elaborato dal Gruppo di Lavoro multidisciplinare della Regione Emilia-Romagna sui farmaci cardiologici, nell'ambito del mandato affidatogli dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF) si propone di:

- evidenziare le attuali criticità prescrittive dei farmaci per il trattamento delle dislipidemie;
- collocare tutti i farmaci ipolipemizzanti, compresi acido bempedoico, inclisiran e gli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 - alirocumab ed evolocumab - rispetto ai nuovi target di Colesterolo proposti dalle linee guida.

L'applicazione nella pratica clinica della attuale Nota AIFA 13 pone alcune criticità, che derivano, soprattutto dal mancato aggiornamento e dal forte "disallineamento" rispetto alle raccomandazioni contenute nelle principali LG internazionali, in particolare rispetto ai recenti aggiornamenti (2021 e 2023) delle Linee guida della European Society of Cardiology (ESC) sulla prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria. Ciò riguarda gli score da impiegare per la valutazione del rischio cardiovascolare (CV) indicati dalla Nota AIFA 13 in confronto a quelli proposti dalle LG ESC, sia i valori target di colesterolo LDL (C-LDL) da raggiungere al fine di ridurre il rischio di eventi CV. È importante considerare che la nota AIFA 13 attualmente in vigore fa riferimento alle linee guida prodotte dalla Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) e dalla European Atherosclerosis Society (EAS) nel 2011[1] e 2012 [2] e che a queste sono seguiti altri aggiornamenti, in particolare quelli del 2016 [3], del 2019 [4] e del 2021 [5]. Sono inoltre state prodotte raccomandazioni specifiche sulla prevenzione CV nella sindrome coronarica acuta nel 2019 [6] e nel 2023 [7] e sul diabete nel 2023 [8].

Nelle more di un aggiornamento da parte di AIFA della Nota 13, la Commissione Regionale del Farmaco della Regione Emilia-Romagna, tenuto conto delle difficoltà che tale situazione comporta per i clinici all'atto della prescrizione della terapia ipolipemizzante, ha chiesto al Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui farmaci cardiologici di analizzare in modo critico le recenti raccomandazioni Europee rispetto ai seguenti aspetti clinici:

- modalità di valutazione dei livelli di rischio di malattia cardiovascolare (CV), in prevenzione primaria e secondaria, con particolare riferimento all'utilizzo delle carte del rischio SCORE2 in prevenzione primaria anche in rapporto all'età (SCORE2-OP);
 - nuovi target di LDL-C in prevenzione primaria e secondaria;
 - raccomandazioni ESC sulla scelta della terapia ipolipemizzante nelle seguenti sottopopolazioni:
 - nei soggetti «apparentemente sani»
 - nei pazienti diabetici
 - nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)
 - nei soggetti con ipercolesterolemia familiare (FH)
 - in prevenzione secondaria
 - posto in terapia dell'acido bempedoico
 - posto in terapia degli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 e inclisiran
- considerando che acido bempedoico ed inclisiran non sono stati ancora collocati in modo completo nelle LG.

1.1 Cosa raccomandano le principali linee guida e loro approccio metodologico

Tutte le principali Linee Guida internazionali utilizzano una carta del rischio per definire il rischio CV in prevenzione primaria nella popolazione “apparentemente sana”; nel caso delle LG ESC gli score proposti (SCORE2 e SCORE2-OP) sono derivati da 45 studi prospettici di coorte condotti in 13 paesi (circa 680.000 individui inclusi, circa 30.000 eventi CV registrati). Alcuni dei fattori di rischio considerati sono comuni a tutte le carte del rischio: il sesso, l’età (anche se con differenze sulle fasce di età considerate), l’abitudine al fumo, la pressione arteriosa (come valore misurato al momento della definizione del rischio eventualmente in rapporto alla presenza o assenza di trattamento antipertensivo). Tutte le LG prevedono una valutazione del rischio a 10 anni, ma l’esito valutato non è sempre il medesimo; nel caso delle LG ESC lo SCORE2 considera comunque il rischio individuale a 10 anni di eventi fatali (morte CV) e non-fatali (infarto e stroke); per quanto riguarda poi i parametri lipidici valutati c’è chi considera il colesterolo totale ed il colesterolo LDL (C-LDL), chi il rapporto fra i due, chi il colesterolo non-HDL. Rispetto al paziente diabetico alcune LG presentano una carta del rischio specifica; tuttavia, in questo caso le carte sono costruite con differenti approcci. Tutte le LG forniscono un calcolatore per la definizione puntuale del rischio CV. Tutte definiscono i target lipidici e pressori da raggiungere sia in prevenzione primaria, che secondaria e forniscono raccomandazioni terapeutiche, in molti casi formulate utilizzando il metodo GRADE.

Il GdL ha ritenuto di adottare come riferimento principale le LG della Società Europea di Cardiologia - ESC - e in particolare:

- le *“Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice”* del 2021 [5] (di cui esiste anche una versione ufficiale in formato *pocket* revisionata e tradotta in italiano a cura della Federazione Italiana di cardiologia [9]);
- le *“Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes”* del 2023 [8].

Tale scelta deriva dalle seguenti motivazioni:

- le LG ESC prevedono l’utilizzo di carte del rischio differenziate in base alla prevalenza delle malattie CV nei diversi paesi europei; l’Italia appartiene al gruppo a rischio moderato. I dati di popolazione comprendono anche gli studi epidemiologici condotti dall’Istituto Superiore di Sanità quando furono stilate le carte del rischio del Progetto Cuore;
- le LG ESC sono state adottate dalle principali società scientifiche italiane che affrontano il problema della prevenzione CV;
- il loro aggiornamento avviene con regolarità;
- le raccomandazioni sono formulate da un gruppo multidisciplinare.

La Tabella 1 presenta le classi di raccomandazioni utilizzate dalle LG ESC, la loro descrizione e l’espressione consigliata per la formulazione della raccomandazione.

La Tabella 2 indica la classificazione dei livelli di evidenza su cui si basano le singole raccomandazioni.

Tabella 1 Classi delle raccomandazioni

| | Definizione | Espressione consigliata |
|-------------------|---|-------------------------------------|
| Classe I | Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace. | È raccomandato/ indicato |
| Classe II | Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/ efficacia di un determinato trattamento o intervento. | |
| Classe IIa | Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia. | Deve essere preso in considerazione |
| Classe IIb | L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione. | Può essere preso in considerazione |
| Classe III | Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso | Non è raccomandato |

Tabella 2 Livelli di evidenza

| | |
|------------------------------|--|
| Livello di evidenza A | Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi. |
| Livello di evidenza B | Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati. |
| Livello di evidenza C | Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri. |

da: LG ESC 2021

Commenti del GdL

La qualità delle evidenze scientifiche determina la robustezza delle LG che ne derivano. Queste ultime hanno a loro volta un profondo impatto sul governo dei sistemi sanitari, sull'approccio operativo delle strutture erogatrici di servizi, nonché sulla responsabilità dei singoli professionisti. Da questo ne deriva che sia auspicabile una distinzione all'interno dei trattamenti proposti dalle LG tra quelli sostenuti da evidenze solide e ampiamente condivise (che debbono entrare a far parte della pratica clinica) e quelli sorretti invece da prove di efficacia dubbia o scarsa o dal solo consenso di esperti allorché questo non sia forte. In tal caso, soprattutto in contesti o periodi di limitazione delle risorse, i trattamenti che rientrano in questa categoria dovrebbero essere esclusi per garantire la sostenibilità del sistema.

Sulla base di queste considerazioni il GdL ritiene che alla prima tipologia appartengano le raccomandazioni di classe I (indipendentemente dalla qualità delle prove) e le raccomandazioni di classe IIa e III con livello di evidenza A o B. Appartengono al contrario alla seconda le raccomandazioni di tipo IIa C, IIb A, IIb B, IIb C e III C. Utilizzando questo approccio conservativo, il GdL ha inteso individuare raccomandazioni che, pur allargando la attuale rimborsabilità SSN, non lasciano margini a giudizi individuali o soggettivi in ragione delle evidenze su cui sono basate; la loro mancata implementazione potrebbe quindi rappresentare un problema etico di accesso alla cure. Il GdL ritiene invece che la decisione di implementare raccomandazioni appartenenti alla seconda tipologia debba tener conto della politica farmaceutica nazionale anche in rapporto alla sostenibilità generale del sistema. Rispetto a tale punto, quindi, dovrebbe essere presa una decisione a livello nazionale anche al fine di evitare comportamenti non omogenei nelle varie realtà regionali.

1.2 Definizione del rischio CV

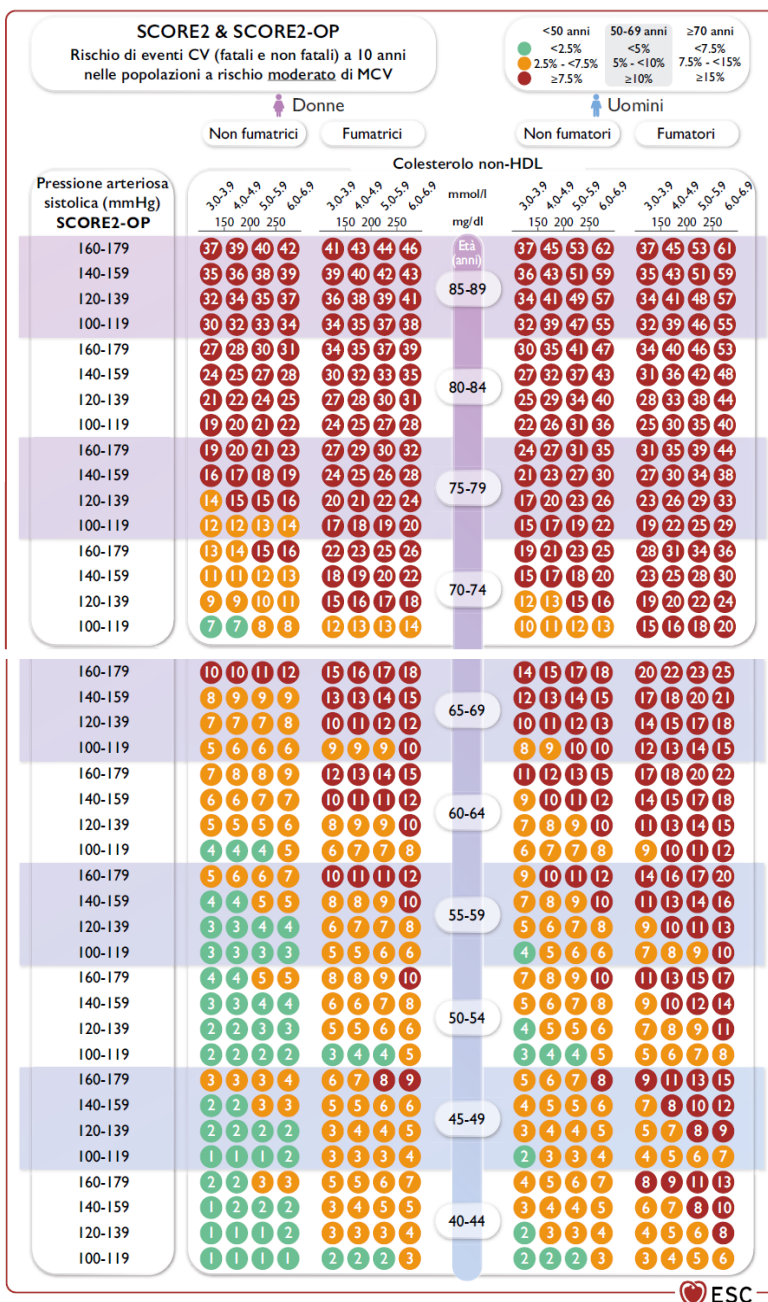
Le attuali LG ESC [5] definiscono il livello di rischio CV identificando tre differenti scenari:

- **Soggetti "apparentemente sani"** (rappresentati da soggetti senza malattia cardiovascolare aterosclerotica - ASCVD - accertata, diabete mellito, IRC, FH)
- **Pazienti con ASCVD accertata**
- **Condizioni di rischio particolari** (rappresentate da diabete mellito tipo 2, IRC, FH).

Soggetti apparentemente sani

Nel 2021 le LG ESC hanno adottato una versione aggiornata delle carte del rischio SCORE introdotte originariamente nel 2003: le carte SCORE2 e SCORE2-OP che nella Figura 1 vengono presentate per il livello di rischio moderato a cui appartiene il nostro Paese. La attuale nota AIFA 13 adotta ancora le carte SCORE realizzate e pubblicate per la prima volta nel 2003.

Figura 1. Carte del rischio SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) e SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) per la stima del rischio di eventi CV fatali e non fatali (infarto miocardico, ictus) nelle popolazioni a rischio moderato di MCV.



Le attuali carte SCORE2 differiscono dalle vecchie carte SCORE per i seguenti aspetti:

- la previsione del rischio a 10 anni comprende: eventi CV fatali (morte CV) e non fatali (infarto e ictus), mentre precedentemente si limitava agli eventi CV fatali;
- la valutazione del rischio comprende le fasce di età dai 40 agli 89 anni, mentre precedentemente comprendeva le fasce dai 40 ai 69 anni;
- Il parametro metabolico utilizzato è il Colesterolo-NON HDL (Colesterolo totale - Colesterolo HDL), mentre nelle precedenti era il Colesterolo TOTALE;
- viene inoltre introdotta una classificazione del grado di rischio differente in rapporto all'età (vedi Tabella 3). Rispetto a tale categorizzazione del rischio la LG ESC afferma che "In considerazione del fatto che i valori soglia che definiscono il livello di rischio di MCV a 10 anni nelle varie fasce di età, condizionano la scelta del trattamento ed hanno un impatto sui costi sanitari e sulle risorse disponibili, ciascuna nazione o regione può eventualmente decidere di utilizzare soglie di trattamento superiori o inferiori. Rispetto a tale punto, quindi, dovrebbe essere presa una decisione a livello nazionale anche al fine di evitare comportamenti non omogenei nelle varie realtà regionali.
- Le carte del rischio SCORE2 non sono applicabili a soggetti con MCV nota o affetti da altre condizioni ad alto rischio come DM, FH o dislipidemie genetiche/rare, disordini pressori e IRC, né alle donne in gravidanza.

Tabella 3. Categorie di rischio in rapporto all'età in soggetti apparentemente sani secondo LG ESC [5]

| Rischio MCV | <50 anni | 50-69 anni | ≥70 anni |
|----------------|-----------------|--------------|----------------|
| basso-moderato | <2.5% | <5% | <7.5% |
| alto | da 2.5% a <7.5% | da 5% a <10% | da 7.5% a <15% |
| molto alto | ≥7.5% | ≥10% | ≥15% |

Raccomandazioni/Proposte di modifica della Nota 13 del GdL

Il GdL ritiene che le nuove carte del rischio SCORE2 e SCORE-OP rappresentino uno strumento più adeguato rispetto alle vecchie carte SCORE per la individuazione del rischio CV nei pazienti apparentemente sani di tutte le fasce di età a partire dai 40 anni. La definizione dei livelli di rischio anche in funzione dell'età può rappresentare un importante strumento aggiuntivo per individuare i pazienti più anziani a rischio molto alto; rispetto all'individuazione dei pazienti più anziani a rischio alto le attuali indicazioni possono essere considerate di supporto, ma non definitive per le motivazioni sopra esposte rispetto alla classe delle raccomandazioni e al livello delle evidenze.

Rispetto ai parametri metabolici, la scelta di utilizzare il Colesterolo NON HDL è condivisibile in quanto, includendo tutte le lipoproteine aterogene, supera sia l'imprecisione della determinazione del Colesterolo LDL mediante dosaggio diretto, sia l'imprecisione dell'applicazione della formula di Friedewald quando è presente un elevato livello di trigliceridi (≥ 400 mg/dL) [10].

Il GdL auspica fortemente che a livello nazionale vengano adottate queste nuove carte del rischio nella Nota 13.

Pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) accertata

Secondo la LG ESC [5] la diagnosi di ASCVD può essere:

➤ **accertata clinicamente**

In tal caso si intende la diagnosi clinica di pregresso IMA, SCA, rivascolarizzazione coronarica o altro intervento di rivascolarizzazione arteriosa, ictus e TIA, aneurisma aortico o arteriopatía periferica (PAD).

➤ **documentata in maniera inequivocabile ai test di imaging**

In tal caso si intende il riscontro di placche alla coronarografia o all'ultrasonografia carotidea o all'angio-tomografia computerizzata (CTA). È escluso un qualsiasi aumento delle variabili continue all'imaging, quali lo spessore medio-intimale dell'arteria carotide.

Ad entrambi questi scenari la LG ESC attribuisce un rischio molto alto.

In pratica chi ha avuto un evento cardiovascolare (CV) o presenta placche aterosclerotiche di qualsiasi dimensione e caratteristica nei vasi arteriosi diagnosticate con una tecnica di imaging viene automaticamente considerato allo stesso livello di rischio.

Commenti del GdL

È convenzione ormai consolidata ed accettabile che i pazienti che hanno avuto un evento CV, al pari di chi, pur non avendo avuto nessun evento, ma presenta una IRC grave o FH associata a ASCVD documentata o altro fattore di rischio maggiore, sono da considerare a rischio molto alto.

È tutt'ora controverso il considerare a rischio molto alto qualsiasi paziente portatore di una placca aterosclerotica, evidenziata attraverso un test di imaging, in un qualsiasi distretto arterioso esplorabile e di qualsiasi dimensione o caratteristica. Non esistono infatti nelle LG ESC 2021 e 2023 raccomandazioni circa l'indicazione ad eseguire una ricerca sistematica della presenza di placche aterosclerotiche nel letto arterioso al fine di definire il livello di rischio CV con l'unica eccezione della ricerca dell'arteriopatía periferica nel paziente diabetico dove la raccomandazione di classe I deriva da prove di efficacia di livello C. Nelle raccomandazioni delle LG ESC [5] viene definita "placca" la presenza all'ultrasonografia carotidea di un ispessimento focale della parete arteriosa > 50% nel vaso circostante o l'ispessimento focale dello spessore intimo mediale >1,5 mm (*"Plaque is defined as the presence of a focal wall thickening that is >50% greater than the surrounding vessel wall, or as a focal region with an IMT measurement >1.5 mm that protrudes into the Lumen"*). Sebbene le prove siano meno estese di quelle disponibili per lo score del calcio nelle coronarie (CAC), la ricerca di placche nell'arteria carotidea mediante ecografia può aiutare a meglio definire il rischio CVD nei pazienti a rischio intermedio [raccomandazione 2B b].

| |
|---|
| <p>Il GdL ritiene che il significato clinico del riscontro strumentale di placche aterosclerotiche, a prescindere dalle loro caratteristiche e in assenza di sintomi, rispetto alla definizione del rischio CV meriti una valutazione quantomeno cauta o caso per caso e non possa essere oggetto di una raccomandazione generale favorevole a tale pratica.</p> |
|---|

Condizioni di rischio particolari

Tali condizioni sono rappresentate in particolare dalla presenza di diabete mellito, IRC, FH.

Diabete mellito

La definizione del rischio CV nella popolazione diabetica è complessa anche se è ampiamente dimostrato che la presenza di diabete (di tipo 1 o di tipo 2) si accompagna ad un aumento del rischio CV anche se non necessariamente paragonabile a un equivalente ischemico o secondario. L'entità di tale rischio dipende da numerose variabili, in particolare l'età di insorgenza del diabete, la sua durata, il controllo dei valori glicemici e della pressione arteriosa, la presenza di microangiopatia e microalbuminuria/ proteinuria, lo stile di vita, etc. per cui l'attuale tendenza delle principali LG comprese le LG ESC è quella di non considerare il diabete come un equivalente ischemico, ma di cercare di quantizzare il rischio CV nei pazienti con diabete mellito senza ASCVD. Le carte del rischio attualmente disponibili per i soggetti diabetici si riferiscono a pazienti con diabete di tipo 2 anche se la maggior parte delle raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche fanno comunque riferimento genericamente al paziente con diabete.

Nel 2023 ESC [8] ha pubblicato una prima versione di una carta del rischio da applicare ai pazienti con diabete mellito di tipo 2 senza ASCVD o danno d'organo grave allo scopo di aiutare il clinico nel definire il rischio CV in tali pazienti.

I tempi di definizione del rischio CV previsti dalla carta del rischio sono 2:

1. compilazione di un questionario che identifica un punteggio totale attraverso la risposta ad una serie di domande. Esiste un questionario per il sesso femminile e uno per il sesso maschile e per entrambi vengono considerate diverse fasce di età (dai 40 ai 69 anni) con intervalli di 5 anni che, pur considerando gli stessi "item", attribuisce punteggi diversi. La figura 2 ne mostra un esempio
2. Identificazione del rischio di eventi CV fatali (morte CV) e non Fatali (infarto e ictus) a 10 anni nelle varie aree di rischio in cui è stata divisa l'Europa utilizzando il punteggio di cui al punto 1. L'Italia appartiene alla fascia a rischio moderato (si veda Fig. 3).

Figura 2. Individuazione del punteggio totale per definire il rischio CV a 10 anni in un soggetto maschio diabetico (senza ASCVD o POD) di età compresa fra i 40 e i 54 anni

| Points Table | | | | | Points extracted from relevant age column |
|-----------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| Risk predictor | Category of risk predictor | Column 1: Age 40-44 | Column 2: Age 45-49 | Column 3: Age 50-54 | |
| Age of diabetes Diagnosis (years) | 30-34 | 3 | 3 | 3 | → |
| | 35-39 | 2 | 2 | 2 | |
| | 40-44 | 1 | 1 | 1 | |
| | 45-49 | - | 0 | 0 | |
| | 50-54 | - | - | 0 | |
| Smoking Status | Non smoker | -9 | -5 | 0 | → |
| | Current smoker | -2 | 2 | 6 | |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | 100-119 | -1 | -1 | -1 | → |
| | 120-139 | 1 | 1 | 1 | |
| | 140-159 | 3 | 3 | 3 | |
| | >=160 | 6 | 5 | 4 | |
| Total cholesterol (mmol/L) | 3.0-3.9 | -4 | -4 | -3 | → |
| | 4.0-4.9 | -3 | -2 | -2 | |
| | 5.0-5.9 | -1 | -1 | -1 | |
| | 6.0-6.9 | 1 | 1 | 1 | |
| | >=7.0 | 3 | 3 | 2 | |
| HDL Cholesterol (mmol/L) | 0.5-0.9 | 2 | 1 | 1 | → |
| | 1.0-1.4 | 0 | 0 | 0 | |
| | >=1.5 | -1 | -1 | -1 | |
| HbA1c (mmol/mol) | 30-39 | 1 | 1 | 0 | → |
| | 40-49 | 2 | 2 | 2 | |
| | 50-59 | 4 | 3 | 3 | |
| | 60-69 | 5 | 5 | 4 | |
| | >=70 | 7 | 6 | 5 | |
| eGFR (ml/min/1.73m ²) | 30-44 | 8 | 7 | 6 | → |
| | 45-59 | 4 | 4 | 3 | |
| | 60-89 | 1 | 1 | 1 | |
| | >=90 | -1 | -1 | -1 | |
| Points total: | | | | | |

Figura 3. Corrispondente tabella (rispetto a fascia di età e sesso) di conversione in rischio CV del punteggio totale ottenuto dalla Fig. 2. Sono rappresentati i rischi CV nelle 4 aree di rischio europee.

| Risk Table: 10-year CVD risk estimate corresponding to each total score | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Risk region | Points Total | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | -15 | -14 | -13 | -12 | -11 | -10 | -9 | -8 | -7 | -6 | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| Low risk region | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | 8 | 9 | 10 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 22 | 23 | 25 | 27 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 |
| Moderate risk region | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | 9 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 20 | 21 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 41 | 43 | 46 | 49 | 51 |
| High risk region | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 7 | 7 | 8 | 9 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 15 | 16 | 17 | 19 | 21 | 22 | 24 | 26 | 28 | 31 | 33 | 36 | 39 | 41 | 44 | 48 | 51 | 54 | 57 | 61 | 64 | 68 |
| Very high risk region | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | 9 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 19 | 20 | 22 | 23 | 25 | 27 | 29 | 31 | 33 | 35 | 38 | 40 | 43 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 | 66 | 69 | 72 | 75 | 78 |

Il numero ed il codice colore indicano la percentuale di persone che avranno un evento CV nei prossimi 10 anni. Questa stima è un valore approssimativo/semplificato basato su ampie categorie di predittori di rischio. Una stima del rischio più accurata può essere ottenuta utilizzando l'equazione di rischio completa fornita nel calcolatore online. Le stime possono differire fino al 4%.

Le percentuali configurano 4 livelli di rischio:

- Basso (<5%)
- Moderato (da 5 a <10%)
- Alto (da 10 a < 20%)
- Molto alto (≥20%)

Commenti del GdL

Pur apprezzando lo sforzo di costruire una carta del rischio specifica per i pazienti con diabete mellito di tipo 2 il GdL ritiene che tale strumento sia ancora da perfezionare prima di renderlo di uso comune. Nella LG ESC 2023 si afferma infatti che le soglie di livello di rischio CV a 10 anni stimate attraverso questa carta non sono definitive, e attualmente utilizzabili per favorire la comunicazione al paziente sulla scelta terapeutica ed in particolare sull'intensità del trattamento proposto nonché sugli interventi aggiuntivi in particolare rispetto allo stile di vita. Nella LG si afferma inoltre che tali soglie di rischio a 10 anni sono solo indicative e altre caratteristiche del paziente possono portare alla decisione di trattarlo o non trattarlo indipendentemente da tali soglie.

A prescindere dall'utilizzo delle carte SCORE-diabete il GdL ritiene condivisibile:

- considerare **a rischio molto alto** i pazienti diabetici che presentano:
 - ASCVD accertata (dove per la definizione di ASCVD accertata valgono i commenti di pag 8) oppure
 - Danno d'organo grave (Target Organ Damage -TOD), definito dalla presenza di 1 delle seguenti caratteristiche:
 - eGFR <45 ml/min/1.73 m² indipendentemente dall'albuminuria
 - eGFR 45-59 ml/min/1.73 m² e microalbuminuria (ACR 30-300 mg/g)
 - Proteinuria (ACR >300 mg/g)
 - Presenza di malattia microvascolare in almeno 3 differenti territori (es. microalbuminuria associata a retinopatia e neuropatia)
- raccomandare l'utilizzo delle carte SCORE - diabete in caso di assenza di ASCVD o TOD grave solo come un supporto nell'ambito di una valutazione clinica complessiva e nella comunicazione al paziente.

Insufficienza renale cronica (IRC)

Il livello di rischio CV nei pazienti con IRC senza ASCVD o diabete viene classificato dalle LG ESC 2021:

- **Alto** in presenza di IRC di grado moderato definita dalla presenza di una delle seguenti condizioni:
 - eGFR 30-44 ml/min/1.73 m² e rapporto albumina/creatinina (ACR) <30 mg/g oppure
 - eGFR 45-59 ml/min/1.73 m² e ACR 30-300 mg/g oppure
 - eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² e ACR >300 mg/g)
- **Molto alto** in presenza di IRC grave definita dalla presenza di una delle seguenti condizioni:
 - eGFR <30 ml/min/1.73 m² oppure
 - eGFR 30-44 ml/min/1.73 m² and ACR >30 mg/g

Commenti del GdL

La classificazione dei livelli di rischio CV nei pazienti con IRC di grado moderato o grave è consolidata e condivisibile così come l'opportunità di un trattamento ipolipemizzante nei pazienti con IRC di grado moderato o grave rispettando i valori target di colesterolo definiti per l'entità del rischio CV individuato.

Non ci sono, invece, evidenze di una utilità del ridurre la colesterolemia in soggetti con insufficienza renale terminale (dialisi) in prevenzione primaria.

Per la prescrizione degli SGLT2 inibitori nella malattia renale cronica nei pazienti non diabetici si dovrà fare riferimento al registro AIFA che ne regola la prescrizione e la rimborsabilità.

Ipercolesterolemia familiare

La definizione ed i criteri da applicare per individuare i pazienti con ipercolesterolemia familiare presenti nella attuale Nota AIFA 13 sono ancora sostanzialmente validi. Il GdL ne suggerisce solo qualche piccola modifica.

L'ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH è una malattia genetica (a trasmissione co-dominante con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:250) frequentemente dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL o di altri geni, quali Apo B, PCSK9 o LDL-RAP1 (quest'ultima più frequente nella popolazione sarda). Nel presente documento si fa riferimento alla sola ipercolesterolemia familiare FH eterozigote, essendo la forma omozigote, HoFH, una malattia rara gestita dai Centri di riferimento Malattie Rare. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare (oggi possibili presso centri specializzati e con costi da definire) questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, tra cui il Dutch lipid Clinic network score, di seguito presentato (vedi tabella in Figura 4), è uno degli algoritmi più frequentemente utilizzati, includono:

In presenza di trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari si osserva:

- colesterolemia LDL > 190 mg/dL.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL > 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure
- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) oppure
- la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Figura 4. Dutch lipid Clinic network score

| Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for familial hypercholesterolaemia | |
|--|--------|
| Criteria (choose only one score per group, the highest applicable; diagnosis is based on the total number of points obtained) | Points |
| 1) Family history | |
| First-degree relative with known premature (men aged <55 years; women <60 years) coronary or vascular disease, or first-degree relative with known LDL-C above the 95 th percentile | 1 |
| First-degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus cornealis, or children aged <18 years with LDL-C above the 95 th percentile | 2 |
| 2) Clinical history | |
| Patient with premature (men aged <55 years; women <60 years) CAD | 2 |
| Patient with premature (men aged <55 years; women <60 years) cerebral or peripheral vascular disease | 1 |

| | |
|---|---|
| 3) Physical examination | |
| Tendinous xanthomata | 6 |
| Arcus cornealis before age 45 years | 4 |
| 4) LDL-C levels (without treatment) | |
| LDL-C \geq 8.5 mmol/L (326 mg/dL) | 8 |
| LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL) | 5 |
| LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL) | 3 |
| LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL) | 1 |
| 5) DNA analysis | |
| Functional mutation in the LDLR, apolipoprotein B, or PCSK9 genes | 8 |
| A 'definite' FH diagnosis requires >8 points | |
| A 'probable' FH diagnosis requires 6–8 points | |
| A 'possible' FH diagnosis requires 3–5 points | |
| CAD = coronary artery disease; DNA = deoxyribonucleic acid; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LDLR = low-density lipoprotein receptor; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. | |

Vengono definiti:

- FH **ad alto rischio** i soggetti con FH senza ASCVD o altri fattori di rischio maggiore;
- FH **a rischio molto alto** i pazienti con FH associata a ASCVD o ad un altro fattore di rischio maggiore.

1.3 Quali pazienti trattare con farmaci ipolipemizzanti e quali target raggiungere

Sulla base delle considerazioni fatte e delle raccomandazioni attualmente presenti nella LG ESC, che prevedono due livelli di trattamento con progressiva “intensificazione” in termini di target di C-LDL da raggiungere, sulla base del “lifetime risk”, delle preferenze del paziente e della presenza o meno di comorbidità/fragilità nel singolo paziente [5, 7, 8] il GdL propone il seguente algoritmo decisionale a step al fine di raggiungere il target previsto:

Un 1° livello di trattamento

Con l’obiettivo di **portare i valori di colesterolo LDL a valori <100 mg/dl:**

- nei pazienti di età < 70 anni apparentemente sani (senza diabete, IRC, FH) che applicando le carte SCORE risultano a rischio alto e molto alto (Racc. IIa).
- nei pazienti diabetici con rischio CV alto con valori di colesterolo LDL superiori al target previsto (Racc. Ia) e con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali
- nei pazienti con FH a rischio CV alto
- nei pazienti con IRC moderata

- per i pazienti di età ≥ 70 anni che applicando le carte SCORE-OP risultano a rischio alto o molto alto può essere considerata l’opportunità di iniziare un trattamento farmacologico ipolipemizzante in prevenzione primaria con l’obiettivo di raggiungere valori finali di C-LDL di <100 mg/dL valutando caso per caso (Racc. 2b B).

Poiché questa raccomandazione non rientra nei criteri esposti a pag. 5 rispetto alla qualità delle prove e alla forza delle raccomandazioni il GdL non ne propone una implementazione routinaria.

Con l’obiettivo di **portare i valori di colesterolo LDL a valori <70 mg/dl e con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali:**

- nei pazienti con ASCVD diabetici o non diabetici e, quindi a rischio CV molto alto, a prescindere dall’età (Racc. IA)
- nei pazienti diabetici con grave patologia d’organo (TOD) e, quindi a rischio CV molto alto, a prescindere dall’età (Racc. IA);
- nei pazienti con IRC grave non in dialisi a prescindere dall’età (Racc. IA), mentre l’iniziare un trattamento in pazienti in dialisi in assenza di una ASCVD non è raccomandato (III A)
- nei pazienti con FH e rischio CV molto alto (vedi LG ESC 2019 [4])

Un 2° livello di trattamento

con l'obiettivo di portare i valori finali di C-LDL a <70 mg/dl con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali

- nei pazienti diabetici con rischio CV alto tenendo conto del rischio life time, dei benefici derivanti dal trattamento, delle comorbidità, della carta del rischio ESC per i pazienti diabetici e delle preferenze del paziente (Racc. I)
- nei pazienti con FH e rischio CV alto
- nei pazienti con IRC moderata

- per i pazienti di età <70 anni apparentemente sani (senza diabete, insufficienza renale o FH), che applicando le carte SCORE risultano a **rischio alto** l'obiettivo di raggiungere valori finali di C-LDL <70 mg/dL dovrebbe essere valutato caso per caso tenendo conto del rischio life time, dei benefici derivanti dal trattamento, delle comorbidità e delle preferenze del paziente (Racc. IIa C).

Poiché questa raccomandazione non rientra nei criteri esposti a pag. 5 rispetto alla qualità delle prove e alla forza delle raccomandazioni, il GdL non ne propone una implementazione routinaria.

con l'obiettivo di portare i valori finali di C-LDL a <55 mg/dl con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali

- nei pazienti con ASCVD diabetici o non diabetici e, quindi a rischio CV molto alto, a prescindere dall'età (Racc. IA)
- nei pazienti diabetici con grave patologia d'organo (TOD) e, quindi a rischio CV molto alto, a prescindere dall'età (Racc. IA);
- nei pazienti diabetici con rischio CV molto alto (Racc IB);
- nei pazienti con IRC grave non in dialisi a prescindere dall'età (Racc IA);
- nei pazienti con FH e rischio CV molto alto¹ (vedi LG ESC 2019 [4])

- per i pazienti di età < 70 anni apparentemente sani (senza diabete, IRC o FH) che applicando le carte SCORE risultano a rischio molto alto l'obiettivo di raggiungere valori finali di C-LDL di 55 mg/dL dovrebbe essere valutato caso per caso tenendo conto del rischio life time, dei benefici derivanti dal trattamento, delle comorbidità e delle preferenze del paziente (Racc. IIaC)

Poiché questa raccomandazione non rientra nei criteri esposti a pag. 5 rispetto alla qualità delle prove ed alla forza delle raccomandazioni il GdL non ne propone una implementazione routinaria.

¹ Sono definiti a rischio molto alto i pazienti FH con ASCVD o che presentano almeno un fattore di rischio maggiore [Lancet Diabetes Endocrinol 2016]

La LG ESC 2023 sulla sindrome coronarica acuta [7] per i pazienti con ASCVD accertata clinicamente che presentano un secondo evento CV entro 2 anni dal precedente (non necessariamente dello stesso tipo) e che stanno assumendo la dose massima tollerata di un trattamento a base di statine raccomanda di considerare l'opportunità di abbassare ulteriormente il Colesterolo LDL a 40 mg/dL. La raccomandazione è classificata come 2bB.

Nella tabella 4 sono presentati i corrispondenti livelli di C- non HDL a partire dai valori di C-LDL

Tabella 4. Livelli corrispondenti fra C- LDL e C-non HDL

| Colesterolo- LDL (in mg/dL) | Colesterolo non HDL (in mg/dL) |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 100 | 131 |
| 70 | 100 |
| 55 | 85 |

1.4 Scelta del trattamento ipolipemizzante

Secondo tutte le LG il primo trattamento farmacologico dovrebbe comprendere una statina e dovrebbe essere calibrato, dopo opportune modifiche dello stile di vita, rispetto al valore di Colesterolo LDL di partenza e al target che ci si prefigge di raggiungere con l'eccezione delle sindromi coronariche acute in cui è raccomandato che il trattamento con una statina ad alta dose sia iniziato o continuato appena possibile e a prescindere dal valore di C-LDL di partenza (Racc. IA) [7].

La tabella 5 elenca i farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia attualmente disponibili e rimborsati SSN e le percentuali di riduzione media di C-LDL ottenibili con le diverse strategie terapeutiche.

Tabella 5. Riduzione media di C- LDL raggiungibile con i vari trattamenti attualmente disponibili

| Trattamento e dosaggio giornaliero | Riduzione media del Col-LDL |
|--|---|
| Statine a bassa intensità lovastatina 20 mg, pravastatina 10-20 mg, simvastatina 10 mg | < 30% |
| Statine a moderata intensità atorvastatina 10-20 mg, fluvastatina 80 mg, lovastatina 40-80 mg, pravastatina 40-80 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg | da 30% a 50% |
| Statine ad alta intensità atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg, simvastatina 80 mg | ≥ 50% |
| Statine + ezetimibe 10 mg | L'ezetimibe riduce il livello di C-LDL di un ulteriore 15-20% |
| Statine + ezetimibe 10 mg + ac. bempedoico | L'acido bempedoico riduce di un ulteriore 13-20% il livello di C-LDL ottenuto dall'associazione statina ad alta intensità + ezetimibe |
| Alirocumab, evolocumab, Inclisiran | ~ 60% |
| (Alirocumab, evolocumab, inclisiran) + statina ad alta intensità | ~ 75% |
| Alirocumab, evolocumab, Inclisiran + statina ad alta intensità + ezetimibe 10 mg | ~ 85% |

Da ACC/AHA 2018, LG ESC 2021 mod.

Il GdL sulla base delle raccomandazioni delle LG ESC rispetto alla strategia terapeutica da applicare ed ai criteri proposti per l'implementazione delle raccomandazioni stesse ha espresso le seguenti considerazioni:

1. La scelta del farmaco da utilizzare al 1° step terapeutico dovrebbe essere sempre una statina (Racc. 1A) individuando la dose efficace e tollerata caso per caso. Il tipo di statina da utilizzare ed il dosaggio dovrebbero essere quelli più adeguati rispetto al target da raggiungere. La tab. 5 illustra la riduzione media di C- LDL raggiungibile per ogni singola dose di statina. Nel caso la statina non sia tollerata a nessun dosaggio (dopo prova e controprova con almeno due diverse molecole a diversa intensità e dosaggio) si può valutare l'efficacia di ezetimibe (Racc. 2aB).
2. Sia in prevenzione primaria, sia in prevenzione secondaria, se il target non è raggiunto con la massima dose tollerata di statina si raccomanda di associare ezetimibe 10 mg/die se tollerato (Racc. 1B).

Sia in prevenzione primaria che secondaria, se sulla base della previsione di riduzione del LDL ottenibile con il massimo dosaggio di statina ad alta potenza, il target ipotizzato ha una probabilità molto bassa di essere raggiunto, si potrà valutare caso per caso di utilizzare in primo approccio l'associazione Statina + Ezetimibe.

È importante sapere che mediamente le specialità medicinali che contengono in un'unica confezione una statina + ezetimibe oltre a favorire una miglior compliance del trattamento sono economicamente vantaggiose rispetto all'utilizzo dei 2 farmaci in confezioni separate.

3. L'acido bempedoico è prescrivibile, come da indicazioni autorizzate e rimborsate, sia in prevenzione primaria, sia in prevenzione secondaria negli scenari di seguito elencati quando è sufficiente al raggiungimento del target una ulteriore riduzione del C-LDL di circa il 20%:
 - non è stato possibile raggiungere il target di C-LDL nonostante il trattamento di 1° e 2° livello con statine, alla massima dose tollerata + ezetimibe.
 - non è stato possibile raggiungere il target di C-LDL in corso di trattamento con ezetimibe in presenza di controindicazione o intolleranza (totale o alle alte dosi) al trattamento di 1° e 2° livello con statine.
 - non è stato possibile raggiungere il target di C-LDL in corso di trattamento di 1° e 2° livello con statine, alla massima dose tollerata, in presenza di intolleranza all'ezetimibe (solo per acido bempedoico non associato ad ezetimibe).
 - in presenza di intolleranza all'ezetimibe ed alle statine.

Per la definizione di intolleranza alle statine si può utilizzare quella adottata dal registro AIFA sui PCSK9i² [11].

² si definisce **intollerante alle statine** un paziente che soddisfa tutti i seguenti criteri [International Lipid Expert Panel- Position paper, Banach 2015]:

È importante precisare che:

- le LG ESC non hanno ancora definito raccomandazioni per l'uso dell'Ac. bempedoico;
- AIFA ha rimborsato il farmaco senza limitazioni del prescrittore e attraverso la compilazione di un PT cartaceo che fa riferimento ai target di C- LDL definiti nella nota AIFA 13, quindi scarsamente applicabili alla pratica clinica corrente.
- Le prove di efficacia sulla riduzione degli eventi CV derivano dallo studio CLEAR Outcomes, condotto in una popolazione mista di pazienti (prevenzione secondaria e primaria), con intolleranza alle statine. Nello studio si è osservata una riduzione assoluta di eventi MACE (esito composto di: morte per cause CV + IMA non fatale + ictus non fatale + rivascolarizzazione coronarica) dell'1,6% vs placebo.

4. In prevenzione secondaria CV (per tutti i pazienti) e in prevenzione primaria in pazienti FH e nei diabetici a rischio molto alto, quando non è stato possibile raggiungere il target di C-LDL con la massima dose tollerata di statina + ezetimibe e/o l'aggiunta di ac bempedoico non è stata sufficiente o tollerata o la riduzione del C-LDL da ottenere è >20% è prescrivibile un MoAb inibitore di PCSK9 o inclisiran.

È importante precisare che:

- I MoAb inibitori di PCSK9 e l'inclisiran sono attualmente prescrivibili (prescrizione limitativa):
 - o in prevenzione primaria in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥130 mg/dL nonostante la terapia da ≥ 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine² e/o all'ezetimibe;
 - o in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dL nonostante la terapia da ≥ 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine² e/o all'ezetimibe.
- tra i MoAb, solo evolocumab è approvato e prescrivibile SSN per il trattamento di pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote;
- attualmente per inclisiran non sono disponibili né prove di efficacia sulla riduzione degli eventi CV né dati di sicurezza sul lungo termine.

a. impossibilità a tollerare almeno 2 statine di cui una alla dose iniziale giornaliera (rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg) ed una seconda statina ad una qualsiasi dose;

b. associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili, oppure associazione con significative alterazioni dei biomarker (CPK >10 volte il limite superiore della norma - LSN -, eseguito in assenza di sforzi muscolari);

c. risoluzione/netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione/netta riduzione dei biomarker alla sospensione/riduzione della dose di statina;

d. sintomatologia/innalzamento dei biomarker non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica).

Considerazioni del GdL:

Il GdL ritiene che, in analogia con altre Note recentemente aggiornate, anche nell'aggiornamento della Nota 13 andrebbe considerata l'opportunità di ricomprendere in Nota tutti gli ipolipemizzanti attualmente disponibili, quindi anche acido bempedoico, anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 e inclisiran, eventualmente:

- eliminando il piano terapeutico cartaceo di acido bempedoico;
- mantenendo gli attuali strumenti prescrittivi per anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 e inclisiran, con la prospettiva di disporre in futuro di un piano terapeutico web based per tutti i farmaci.

Il GdL propone, inoltre, di introdurre nella revisione della Nota:

- una Tabella che riporti la riduzione media di C-LDL raggiungibile con i vari trattamenti ipolipemizzanti attualmente disponibili, in luogo del grafico presente nella attuale versione (si veda Tabella 5);
- due Box riportanti i criteri di rimborsabilità di acido bempedoico e inibitori PCSK9 (anticorpi monoclonali e inclisiran)

al fine di facilitare gli specialisti ed i MMG all'atto della prescrizione della terapia al paziente.

Per quanto riguarda i criteri di rimborsabilità degli inibitori di PCSK9 propone di:

- modificare il livello di LDL-C che consente la prescrizione in prevenzione primaria da $\geq 130\text{mg/dL}$ a $\geq 100\text{mg/dL}$, in accordo con i target raccomandati dalle LG;
- considerare anche acido bempedoico nell'ambito della terapia massimale in prevenzione primaria;
- esplicitare maggiormente i criteri di rimborsabilità in prevenzione secondaria al fine di favorire una interpretazione univoca da parte degli specialisti, con particolare riferimento alla necessità di effettuare una precedente terapia ipolipemizzante massimale per almeno 6 mesi, in modo che risulti immediatamente chiaro che tale periodo può essere inferiore a 6 mesi in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli, in pazienti già in trattamento con terapia ipolipemizzante giudicata massimale, mentre sono esclusi dalla rimborsabilità pazienti in dimissione ospedaliera post-IMA mai trattati in precedenza con farmaci ipolipemizzanti o non trattati con dosi giudicate massimali/tollerate.

Infine, il GdL osserva che il Registro web based di inclisiran prevede che la determinazione del Profilo lipidico avvenga dopo ogni richiesta farmaco e quindi a 3 mesi dalla prima richiesta e successivamente a 6 mesi. Poiché tale periodicità non corrisponde alla pratica clinica nei pazienti in terapia ipolipemizzante di mantenimento, chiede di prendere in considerazione la possibilità di modificare la periodicità delle determinazioni del profilo lipidico, portandola a 12 mesi dopo il primo anno di trattamento.

Bibliografia

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818 doi:10.1093/eurheartj/ehr158
2. Perk J, De Backer G, Gohlke, Graham I, Reiner Z et Al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012), The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) *Atherosclerosis* 223 (2012) 1-68
3. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A L. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–2381 doi:10.1093/eurheartj/ehw106
4. Mach F, Baigent C, Catapano A L., Koskinas K C, Casula M, Badimon L 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) *European Heart Journal* (2020) 41, 111188 doi:10.1093/eurheartj/ehz455
5. Visseren F L J *, Mach F, Smulders Y M, Carballo D, Koskinas K c et Al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) *European Heart Journal* (2021) 42, 32273337 doi:10.1093/eurheartj/ehab484
6. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2020) 41, 407-477 doi:10.1093/eurheartj/ehz425
7. Byrne R A, Rossello X, Coughlan J.J., Barbato E, Berry C, Chieffo A et Al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2023) 44, 3720–3826 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
8. Nikolaus Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan R A et Al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2023) 44, 4043–4140 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

9. Linee Guida Pocket ESC La Federazione Italiana di Cardiologia con la collaborazione editoriale del Pensiero Scientifico, mette a disposizione dei cardiologi italiani la versione italiana ufficiale, revisionata da IFC e autorizzata da ESC. <https://www.giornaledicardiologia.it/pocket-esc/>
10. Ghayad J P E, Vanda P. Barakett-H. A Tale of Two Approaches. Measuring and calculating low-Density lipoprotein cholesterol. Am J Clin Pathol March 2022;157:345-352
11. Consensus SAMS 2015 dell'EAS European Atherosclerosis Society, https://www.eas-society.org/?page=sams_consensus