

vol. n.
67/1

Cited in Index Medicus / Medline
NLM ID 921440 (Pub-Med)

March
2026

Supplemento 1

*La gestione value-based del paziente adulto
con Ipertensione Arteriosa Polmonare:
Health Technology Assessment di sotatercept*

JOURNAL OF PREVENTIVE medicine AND Hygiene

the original document of HIPPOCRATES' OATH



The Journal has been accredited,
on occasion of the 17th December
2004 Meeting of the Executive and
Scientific SIIt Councils, by the Italian
Society of Hygiene, Preventive Medicine
and Public Health

PACINI
EDITORE
MEDICINA

JOURNAL OF PREVENTIVE medicine AND hygiene

Editors

Roberto Gasparini

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Giancarlo Icardi

*Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and other infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

International Board

Daniela Amicizia

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Roy Anderson

*FRS FMedSci, London Centre for Neglected Tropical Disease Research, London, United Kingdom
Department of Infectious Disease Epidemiology, School of Public Health Faculty of Medicine, London, United Kingdom*

MRC Centre for Global infectious Disease Analysis

Italo Francesco Angelillo

Department of Experimental Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Filippo Ansaldi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Novita Intan Arovah

Department of Sports Science, Faculty of Sports Science, Yogyakarta State University, Yogyakarta, Indonesia

Mario Alberto Battaglia

Department of Life Sciences, University of Siena, Italy

Paolo Bonanni

Department of Health Sciences, University of Florence, Italy

Amnon Carmi

Head of The International Chair in BioEthics (ICB) - UNESCO

Rosagemma Ciliberti

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Maria Luisa Cristina

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Francesco D'Agostini

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Àngela Domínguez

*Department of Medicine, University of Barcelona, Spain
Consortium for Biomedical Research in Epidemiology Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain*

Alexander Domnich

Hygiene Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

Paolo Durando

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Giovanni Gabutti

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Arti Gupta

Department of Community and Family Medicine, All India Institute of Medical Sciences Mangalagiri, Andhra Pradesh, India

Alberto Izzotti

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Pablo Francisco Martina

Department of Biology Sciences, University of Misiones, Argentina

Emanuele Montomoli

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Italy

Nicola Nante

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Italy

Andrea Orsi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Donatella Panatto

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Vana Papaevangelou

Pediatric Infectious Diseases Third Department of Pediatrics General University Hospital Attikon, Athens, Greece

Bettina Fuzne Piko

Department of Behavioral Sciences, University of Szeged, Hungary

Mario Ramirez

Instituto de Microbiologia Faculdade de Medicina, University of Lisboa, Portugal

Rino Rappuoli

Fondazione Biotechnopolo di Siena, Siena, Italy

Linda Sanftenberg

Institute of General Practice and Family Medicine, University Hospital, LMU Munich, Germany

Laura Sticchi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Fiona Timmins

School of Nursing and Midwifery, Trinity College, Dublin, Ireland

Pierre Van Damme

Center for Health Economics Research and Modeling Infectious Diseases, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Belgium

Miroslava Vasinova

Italia Unit International Chair in BioEthics (ICB) - UNESCO

Editorial Board

Daniela Amicizia

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Piero Luigi Lai

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Donatella Panatto

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

Managing Editor: Patrizia Alma Pacini

Publisher: Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1, 56121 Pisa, Italy

Tel. +39 050 313011 - Fax +39 050 3130300

info@pacinieditore.it - www.pacinimedica.it

Published online March 2026

Authorization Tribunale di Genoa, Italy n. 507 - 10/6/1960

Journal registered at "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore srl registration n. 6269 - 29/8/2001).

Volume 67 - Issue 1 March 2026

Supplement 1

www.jpmmh.org



La gestione *value-based* del paziente adulto con Ipertensione Arteriosa Polmonare: *Health Technology Assessment* di sotatercept

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2,3}, ANTONIO GIULIO DE BELVIS^{4,5}, FABRIZIO BERT⁶, GIUSEPPINA LO MORO⁶,
GIACOMO SCAIOLI⁶, FLORIANA D'AMBROSIO^{7,8}, RITA DE DONNO⁷, CHIARA SCARFAGNA⁷, ROBERTO RICCIARDI³,
DARIO VIZZA⁹, MICHELE D'ALTO¹⁰, STEFANO GHIO¹¹, GIUSEPPE LIMONGELLI¹², ROBERTO POSCIA¹³,
PAOLO SCIATTELLA¹⁴, MARTINA PAOLETTI¹⁴, ANDREA MARCELLUSI¹⁵, WALTER RICCIARDI⁷

¹ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

² European University of Technology EUt+, European Union, Cassino; ³ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴ Dipartimento di Scienze dell'economia e della gestione aziendale, Facoltà di Economia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁵ UOC Percorsi e Valutazione Outcome Clinici (PeVOC), Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma;

⁶ Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino; ⁷ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

⁸ Dipartimento di Scienze della Vita, della Salute e delle Professioni Sanitarie, Link Campus University, Roma;

⁹ Centro per l'Ipertensione Polmonare, Policlinico Umberto I; Sapienza Università di Roma;

¹⁰ Cardiologia CTO, Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione polmonare, Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli-Monaldi-Cotugno-CTO di Napoli; ¹¹ U.O.C. di Cardiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Pavia;

¹² Centro Coordinamento Regionale Malattie Rare della Campania, Napoli; U.O. Malattie cardiovascolari rare ed ereditarie dell'Ospedale Monaldi, Napoli; ¹³ Centro Interdipartimentale Malattie Rare, AOU Policlinico Umberto I, Roma;

¹⁴ Valutazioni economiche e HTA, CEIS; Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma;

¹⁵ Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Milano

Autore corrispondente: Giovanna Elisa Calabrò, Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino - E-mail: giovannaelisa.calabro@unicas.it

Ringraziamenti

Si ringraziano, per i loro preziosi input, gli Esperti che hanno partecipato all'Advisory board meeting di progetto:

Michele D'Alto (Cardiologia CTO, Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione polmonare, Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli-Monaldi-Cotugno-CTO di Napoli), **Pisana Ferrari** (Presidente Associazione Ipertensione Polmonare Italiana (AIPI)), **Stefano Ghio** (U.O.C. di Cardiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Pavia), **Giuseppe Limongelli** (U.O. Malattie cardiovascolari rare ed ereditarie dell'Ospedale Monaldi, Napoli; Centro coordinamento malattie rare Regione Campania), **Tiziana Nicoletti** (Cittadinanzattiva, Roma), **Roberto Poscia** (Centro Interdipartimentale Malattie Rare, AOU Policlinico Umberto I, Roma), **Vittorio Vivenzio** (Presidente Associazione Malati Ipertensione Polmonare (AMIP)), **Dario Vizza** (Centro per l'Ipertensione Polmonare, Policlinico Umberto I; Sapienza Università di Roma).

Lavoro realizzato con il supporto incondizionato di MSD Italia S.r.l.

I risultati rappresentano il punto di vista degli autori e non sono condizionati dall'approvazione dello sponsor.

Il progetto è stato realizzato da VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Indice

Introduzione

L'approccio “*Health Needs Assessment Value-based HTA*” per la valutazione delle tecnologie sanitarie
Giovanna Elisa Calabrò, Walter Ricciardi

E5

Capitolo 1

Il *burden* epidemiologico dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare
Floriana D'Ambrosio, Roberto Ricciardi, Giovanna Elisa Calabrò

E8

Capitolo 2

Il *burden* economico e sociale dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare in Italia
Paolo Sciattella, Martina Paoletti

E21

Capitolo 3

Ipertensione Arteriosa Polmonare: aspetti clinici, diagnostici e terapeutici
Fabrizio Bert, Giuseppina Lo Moro, Giacomo Scaioli

E24

Capitolo 4

Sotatercept: caratteristiche della tecnologia, somministrazione, aspetti di efficacia e sicurezza
Fabrizio Bert, Giacomo Scaioli, Giuseppina Lo Moro

E45

Capitolo 5

Impatto economico di sotatercept in pazienti con Ipertensione Arteriosa Polmonare
Martina Paoletti, Andrea Marcellusi

E64

Capitolo 6

L'attuale percorso assistenziale dei pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa Polmonare e le nuove sfide per un'assistenza sanitaria di valore

Giovanna Elisa Calabrò, Rita De Donno, Chiara Scarfagna, Dario Vizza, Michele D'Alto, Stefano Ghio,
Giuseppe Limongelli, Roberto Poscia, Walter Ricciardi, Antonio Giulio De Belvis

E72

Capitolo 7

Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Antonio Giulio De Belvis, Fabrizio Bert, Giuseppina Lo Moro, Giacomo Scaioli,
Floriana D'Ambrosio, Rita De Donno, Chiara Scarfagna, Roberto Ricciardi, Dario Vizza, Michele D'Alto,
Stefano Ghio, Giuseppe Limongelli, Roberto Poscia, Paolo Sciattella, Martina Paoletti, Andrea Marcellusi,
Walter Ricciardi

E97

How to cite this article: Calabrò GE, De Belvis AG, Bert F, Lo Moro G, Scaioli G, D'Ambrosio F, De Donno R, Scarfagna C, Ricciardi R, Vizza D, D'Alto M, Ghio S, Limongelli G, Poscia R, Sciattella P, Paoletti M, Marcellusi A, Ricciardi W. La gestione *value-based* del paziente adulto con Ipertensione Arteriosa Polmonare: *Health Technology Assessment* di sotatercept. J Prev Med Hyg 2026;67(1 Suppl. 1):E1-E101. <https://doi.org/10.82082/2421-4248/jpmh2026.67.1s1>

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

L'approccio "Health Needs Assessment Value-based HTA" per la valutazione delle tecnologie sanitarie

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2,3}, WALTER RICCIARDI⁴

¹ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

² European University of Technology EUt+, European Union, Cassino; ³ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Secondo la definizione più recente, proposta nel 2020 dal Network Internazionale delle Agenzie di HTA (INAHTA), l'HTA è un processo multidisciplinare che utilizza una metodologia rigorosa per determinare il valore di una tecnologia sanitaria nelle diverse fasi del suo ciclo vitale, con lo scopo di informare il processo decisionale al fine di promuovere un sistema sanitario equo, efficiente e di alta qualità [1]. La nuova definizione è accompagnata da quattro note esplicative [1] quali:

- Nota 1: una tecnologia sanitaria è un intervento sviluppato per prevenire, diagnosticare o trattare condizioni mediche; promuovere la salute; fornire riabilitazione; o organizzare la fornitura di servizi sanitari. Pertanto, l'intervento da valutare può essere un test, un dispositivo, un farmaco, un vaccino, una procedura, un programma sanitario o un sistema assistenziale;
- Nota 2: il processo di valutazione è formale, sistematico e trasparente ed utilizza una metodologia rigorosa al fine di sistematizzare le migliori evidenze scientifiche disponibili;
- Nota 3: le dimensioni del valore di una tecnologia sanitaria possono essere valutate esaminando l'impatto dell'utilizzo di una tecnologia sanitaria rispetto alle alternative disponibili. Queste dimensioni includono l'efficacia clinica, la sicurezza, i costi e le implicazioni economiche, etiche, sociali, culturali e legali, gli aspetti organizzativi e ambientali come implicazioni più ampie per il paziente, i *caregivers*, gli operatori sanitari e la popolazione generale. Il valore complessivo può variare a seconda della prospettiva adottata, delle parti interessate coinvolte e del contesto considerato;
- Nota 4: l'HTA può essere applicato in diverse fasi del ciclo vitale di una tecnologia sanitaria, ovvero in fase di pre-commercializzazione, durante il processo di approvazione, in fase *post-marketing*, fino alla fase di disinvestimento di una tecnologia sanitaria.

Le caratteristiche salienti dell'HTA sono rappresentate dalla sua multidisciplinarietà e interdisciplinarietà, indispensabili per analizzare da più prospettive l'impatto della tecnologia sanitaria, e dalle sue finalità di veicolo delle informazioni scientifiche al mondo decisionale [2]. Altro aspetto fondamentale del processo di HTA è la sistematicità: alimentano una valutazione HTA, infatti, le evidenze scientifiche adeguatamente raccolte, analizzate

e sintetizzate [3]. Tali evidenze riguardano diversi aspetti della tecnologia, descritti dallo *European Network per l'Health Technology Assessment* (EUnetHTA) in un *core model* di nove domini, *tool* prodotto con l'obiettivo di standardizzare processi e contenuti dell'HTA [4]. Tali domini comprendono: il problema di salute e l'uso corrente della tecnologia, le caratteristiche della tecnologia, la sicurezza, l'efficacia, i costi e la valutazione economica, gli aspetti organizzativi, etici, sociali e, infine, quelli legali [4].

Il processo di HTA prevede le seguenti fasi: definizione della *policy question*; elaborazione del protocollo di HTA; definizione delle domande di ricerca sulle diverse dimensioni/domini da valutare, ricerca delle evidenze scientifiche; analisi e sistematizzazione delle evidenze scientifiche disponibili; revisione/*appraisal* esterna; stesura del report di HTA; pubblicazione e *dissemination* del report di HTA; uso del report di HTA; aggiornamento del report di HTA [5] ed eventuale *reassessment* della tecnologia oggetto di valutazione [6].

Inoltre, l'HTA si configura come strumento di *governance*, in quanto consente di guidare in maniera razionale i sistemi sanitari. Il governo dell'innovazione in sanità, infatti, deve basarsi sulla conoscenza delle potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie, al fine di poter valutare il beneficio effettivo derivante dal loro impiego [7]. L'HTA ha, quindi, un ruolo chiave nella promozione di un approccio basato sulle evidenze per l'ottimizzazione delle tecnologie, al fine di migliorare la sicurezza, la qualità e l'uso appropriato delle risorse in sanità. In un contesto come quello attuale, infatti, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care* (VBHC), appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based*, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale ed efficienza allocativa [8]. Per affrontare le sfide attuali del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) occorre, quindi, riorganizzare il sistema tenendo in considerazione le esigenze di tutti gli *stakeholders* e ponendo al centro il "valore".

Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH), istituito dalla Commissione Europea, ha approvato un importante documento dal titolo "*Opinion on Defining value in Value-Based Healthcare*" [9]. L'EXPH propone l'assistenza sanitaria basata sul valore

come un concetto completo fondato su quattro “*pilastri del valore*”: un’assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (*valore personale*), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (*valore tecnico*), un’equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (*valore allocativo*) e il contributo dell’assistenza sanitaria alla partecipazione e alla coesione sociale (*valore sociale*).

In un contesto come quello attuale, quindi, secondo la prospettiva della VBHC, appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based* come l’HTA [9] e anche la Sanità Pubblica deve avvalersi di tale strumento per supportare scelte di valore per l’intera popolazione.

Oggi la principale sfida del SSN è rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l’allocazione efficiente di risorse sanitarie e la creazione di valore sia per il singolo sia per la comunità. Occorre, pertanto, proporre e promuovere in maniera esplicita e fattiva un cambiamento culturale necessario per affrontare le nuove sfide del Sistema Salute.

Pertanto, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all’innovazione, appare indispensabile promuovere l’*assessment* delle tecnologie sanitarie al fine di razionalizzare le risorse disponibili secondo logiche di efficienza allocativa. Questo processo, inoltre, necessita di una valutazione dei bisogni di salute della popolazione e dei pazienti (“*Health Needs Assessment*”) al fine di considerare le problematiche sanitarie di una determinata popolazione e definire priorità e allocazione di risorse per migliorare lo stato di salute e ridurre le disuguaglianze. L’utilità di questo approccio sta nel fatto che, anche in considerazione della continua diminuzione delle risorse e delle crescenti attese della popolazione, è preferibile definire preventivamente i bisogni a cui si dovrà rispondere piuttosto che cercare risposte quando questi si rendono manifesti [10].

Sulla base delle premesse descritte, il presente report si pone come obiettivo principale quello di effettuare una valutazione di *sotatercept*, primo ed unico inibitore del segnale dell’attivina che, grazie al suo innovativo meccanismo di azione, è in grado di modulare la proliferazione vascolare alla base dell’Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP), impattando notevolmente sulla qualità di vita del paziente, di ridurre il rischio di progressione della malattia e di determinare miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti già in trattamento con una terapia standard [11]. Alla luce dei risultati ottenuti dallo studio clinico [11] è stato anche incluso, come agente innovativo, nel nuovo algoritmo terapeutico proposto nel 7° Simposio mondiale sull’ipertensione polmonare [12]. L’IAP è una malattia rara, a carattere progressivo, causata dal rimodellamento dei vasi polmonari e dal restringimento del lume vascolare che porta al sovraccarico di pressione e alla disfunzione del ventricolo destro. Le alterazioni strutturali dei vasi sanguigni e la vasocostrizione creano, infatti, un’aumentata resistenza al flusso del sangue pompato dal cuore con un progressivo affaticamento per il ventricolo destro che nei casi peggiori può tradursi in scompenso cardiaco destro [13].

L’IAP non si presenta con una sintomatologia specifica e ben definita, ma il quadro clinico si manifesta lentamente e progressivamente con l’aggravarsi della malattia. Il sintomo per eccellenza è rappresentato dalla dispnea da sforzo e se non adeguatamente trattata, compromette lo svolgimento di una vita quotidiana normale oltre a mettere in pericolo la vita del paziente [14]. Pertanto, è facilmente intuibile che l’IAP ha un forte impatto sulla vita dei pazienti e dei loro familiari.

L’IAP, purtroppo, è una malattia ancora poco conosciuta anche tra i professionisti della salute, motivo per il quale la diagnosi può arrivare, mediamente, anche dopo 2,5 anni dall’insorgenza della sintomatologia, quando la malattia è in una fase già avanzata [15].

L’età media alla diagnosi è di 50-65 anni e il genere maggiormente prevalente è quello femminile [16]. Inoltre, la rapida progressione della malattia, se non tempestivamente e appropriatamente gestita, comporta un notevole impatto psico-fisico, lasciando la maggior parte dei pazienti disabili, incapaci di lavorare o di uscire di casa con un conseguente effetto negativo in termini di morbosità. Nei casi più gravi la progressione della patologia porta al trapianto del polmone [17, 18].

Oltre al *burden* clinico e sociale associato alla IAP è importante sottolineare anche l’elevato *burden* economico della malattia associato all’elevato consumo di risorse sanitarie e perdita di produttività, con costi medi annui significativi e crescenti in funzione della gravità della patologia. Secondo quanto riportato da uno studio spagnolo [19], il costo medio annuo per paziente è di circa 100.000 € con un *range* che varia tra i 65.000 € e i 200.000 €. Il costo totale annuo oscilla tra circa 22 milioni di € e 106 milioni di € di cui: il 65% dei costi è imputabile a costi diretti sanitari relativi prevalentemente a ospedalizzazioni, visite mediche e trapianti; il 35% dei costi è imputabile alle giornate di lavoro perse, pensionamento anticipato e assistenza da parte dei *caregiver*, secondo la prospettiva della società [19].

Sulla base, quindi, dell’elevato *burden of disease* della IAP, risulta prioritario garantire ai pazienti una diagnosi precoce della malattia nonché rallentare, e ove possibile evitare, la progressione della patologia a stadi più severi. Sebbene siano presenti sul mercato trattamenti per i pazienti affetti da IAP esiste ancora un elevato *unmet medical need*. L’utilizzo di *sotatercept* potrebbe, quindi, rappresentare, un investimento in sanità pubblica in virtù del suo positivo impatto dal punto di vista:

- *clinico*, legato alla sua efficacia in termini di minore progressione della malattia, eventi e decessi evitati;
- *economico*, in termini di riduzione dei costi legati alla minore frequenza di complicanze (ospedalizzazioni, ricoveri, visite mediche) e una potenziale minore perdita di produttività;
- *sociale*, in termini di migliore qualità di vita dei pazienti.

In un contesto come quello attuale, la disponibilità di nuove tecnologie come *sotatercept* deve essere valutata al fine di massimizzare i risultati in termini di salute e garantire anche ai pazienti con malattie rare risposte adeguate ai loro bisogni di salute.

Pertanto, il presente report di HTA si pone come obiettivo principale quello di effettuare una valutazione di sotatercept al fine di analizzarne le principali implicazioni sanitarie, economiche ed organizzative. Tale valutazione, focalizzata sul contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- il *burden* epidemiologico della IAP;
- il *burden* economico e sociale della IAP in Italia;
- gli aspetti clinici, diagnostici e terapeutici della IAP;
- sotatercept: caratteristiche della tecnologia, somministrazione, aspetti di efficacia e sicurezza;
- impatto economico di sotatercept in pazienti con IAP;
- l'attuale percorso assistenziale dei pazienti affetti da IAP e le nuove sfide per un'assistenza sanitaria di valore.

Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel rapporto.

L'elaborazione di questo report è avvenuta, secondo la metodologia HTA, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sulla tecnologia sanitaria oggetto di valutazione. Sono state, quindi, eseguite revisioni sistematiche della letteratura scientifica esistente e le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, organizzate sulla base dei domini HTA seguendo il Core Model® di EuNetHTA [4]. Coerentemente con l'approccio dell'HTA, la stesura del presente report ha previsto, inoltre, la definizione e l'attivazione di un tavolo multidisciplinare di esperti per discutere e approfondire le tematiche legate alla tecnologia sanitaria oggetto di valutazione. Questa attività ha rappresentato una fase di *appraisal*, in cui i risultati della ricerca effettuata per l'elaborazione del report sono stati sottoposti all'attenzione di un *expert panel* che ha fornito indicazioni utili a rifinire e sistematizzare i risultati dello studio e delle evidenze prodotte. La stesura del presente report si è conclusa il 28 novembre 2025.

Bibliografia

- [1] O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T; International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;36:187-90. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000215>.
- [2] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Health Technology Assessment. Available at: <http://www.who.int/health-technology-assessment/about/healthtechnology/en/>. Accessed on 15/11/2024
- [3] EuNetHTA HTA definition. Available at: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>. Accessed on 15/11/2024.
- [4] EuNetHTA. HTA Core Model Version 3.0. Available at: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf?x69613>. Accessed on 05/02/2024.
- [5] Velasco M, Perleth M, Drummond M, Gürtner F, Jørgensen T, Jovell A, Malone J, Rütther A, Wild C. Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working group 4 report. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:361-422. <https://doi.org/10.1017/s0266462302000284>.
- [6] Soril LJ, MacKean G, Noseworthy TW, Leggett LE, Clement FM. Achieving optimal technology use: A proposed model for health technology reassessment. *SAGE Open Med* 2017;5:2050312117704861. <https://doi.org/10.1177/2050312117704861>.
- [7] Frønsdal KB, Facey K, Klemp M, Norderhaug IN, Mørland B, Røttingen JA. Health technology assessment to optimize health technology utilization: using implementation initiatives and monitoring processes. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:309-16. <https://doi.org/10.1017/S0266462310000309>.
- [8] Gray M, El Turabi A. Optimising the value of interventions for populations. *BMJ* 2012;345:e6192. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6192>.
- [9] Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Draft Opinion on Defining value in "value-based healthcare". 2019. Available at: https://health.ec.europa.eu/document/download/634e0a0c-4bff-4050-ad5f-b80381f36f33_en. Accessed on 05/03/2025.
- [10] National Health Service Improvement Team, Public Health, HSE. A Framework for Health Needs Assessment. 2024 Available at: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/publichealth/publichealthdepts/population-planning/hna-framework-v1-0.pdf>. Accessed on 15/11/2024
- [11] Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:1478-1490. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>.
- [12] Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, McLaughlin VV, Sitbon O. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401325. <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>.
- [13] Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015;24:621-9. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2015>
- [14] Guillemin L, Armstrong I, Aldrichetti R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013;22:535-42. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005713>
- [15] Wilkens H, Grimminger F, Hoepfer M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C, Berger K, Resch A, Ghofrani A. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med* 2010;104:902-10. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.01.002>.
- [16] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Respir J* 2015;46:1855-6]. *Eur Respir J* 2015;46:903-75. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- [17] Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin* 2016;34:363-74. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.04.001>
- [18] Zhai Z, Zhou X, Zhang S, et al. The impact and financial burden of pulmonary arterial hypertension on patients and caregivers: results from a national survey. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6783. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006783>
- [19] Zozaya N, Abdalla F, Casado Moreno I, Crespo-Diz C, Ramírez Gallardo AM, Rueda Soriano J, Alcalá Galán M, Hidalgo-Vega Á. The economic burden of pulmonary arterial hypertension in Spain. *BMC Pulm Med* 2022;22:105. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01906-2>.

Il *burden* epidemiologico dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare

FLORIANA D'AMBROSIO^{1,2}, ROBERTO RICCIARDI³, GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{3,4,5}

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

² Dipartimento di Scienze della Vita, della Salute e delle Professioni Sanitarie, Link Campus University, Roma;

³ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino; ⁵ European University of Technology EUt+, European Union, Cassino

Introduzione

L'IPERTENSIONE POLMONARE

L'ipertensione polmonare (IP), dall'inglese *Pulmonary Hypertension* (PH), rappresenta un rilevante problema di salute globale, con una prevalenza stimata di circa l'1% nella popolazione mondiale e fino al 10% negli individui di età superiore ai 65 anni, ciò a causa della maggiore frequenza di comorbidità di natura cardiovascolare e respiratoria che, soprattutto nella popolazione anziana, ne favorisce l'insorgenza [1, 2].

Da un punto di vista fisiopatologico, tale condizione risulta caratterizzata da un rimodellamento progressivo del circolo polmonare, con obliterazione diffusa delle arterie di calibro inferiore, aumento delle resistenze vascolari polmonari e conseguenti modifiche riguardanti la portata del ventricolo destro, tutte alterazioni derivanti dall'insorgenza di differenti condizioni cliniche, tra cui patologie del comparto polmonare e malattie del cuore sinistro (*Left Heart Disease*, LHD) [1-4].

Indipendentemente dalle cause scatenanti, il mantenimento di uno stato di ipertensione polmonare risulta in grado di innescare meccanismi che amplificano il danno indotto dallo stress emodinamico, portando ad un rimodellamento proliferativo e ostruttivo delle pareti vascolari polmonari e a un progressivo aumento delle resistenze vascolari [1, 2]. In risposta a tale sovraccarico pressorio, il ventricolo destro reagisce con meccanismi di compenso, dapprima con ipertrofia e, in seguito, con dilatazione [2], con una conseguente grave riduzione della capacità di esercizio del paziente e una significativa compromissione della sua qualità di vita e della sopravvivenza [5].

Secondo le più recenti Linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della *European Respiratory Society* (ERS), pubblicate nel 2022 [2], la diagnosi di IP si basa sulla rilevazione, mediante valutazione emodinamica con cateterismo cardiaco destro (CCdx), di una pressione arteriosa polmonare media (PAPm) a riposo superiore a 20 mmHg [2].

Da un punto di vista clinico, invece, la classificazione di IP, rielaborata durante il 6° Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare (*World Symposium on Pulmonary Hypertension*- WSPH) promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2018, ulteriormente

aggiornata nelle più recenti Linee guida ESC/ERS [2] e ripresa nell'aggiornamento dell'algoritmo terapeutico per la patologia proposto nel 7° Simposio mondiale sull'ipertensione polmonare [6, 7], raggruppa le varie forme di malattia sulla base di meccanismi fisiopatologici, presentazione clinica, caratteristiche emodinamiche e gestione terapeutica che caratterizzano ciascun quadro (**Tab. I**). Più nello specifico, il Gruppo 1 include tutte le forme di ipertensione arteriosa polmonare (IAP), ossia condizioni in cui l'aumento della PAP è conseguente ad una patologia intrinseca del microcircolo polmonare; il Gruppo 2 comprende condizioni cliniche in cui l'aumento della PAP è attribuibile ad una patologia del cuore sinistro; al Gruppo 3 appartengono patologie del parenchima polmonare e/o condizioni di ipossia; il Gruppo 4 include pazienti con ostruzione cronica dell'arteria polmonare e conseguente innalzamento dei valori di PAP; il Gruppo 5, infine, comprende una serie complessa di disturbi associati ad IP, la cui causa risulta spesso multifattoriale o secondaria all'aumento della pressione pre e post-capillare, nonché agli effetti diretti sulla struttura vascolare polmonare [2].

L'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

L'IAP, dall'inglese *Pulmonary Arterial Hypertension*-PAH, appartenente al Gruppo 1 della classificazione dell'OMS, è considerata una delle forme più rare ma, al contempo, tra le più gravi di IP, con un andamento altamente progressivo e con tassi di mortalità significativamente elevati [2].

Si tratta di una condizione patologica in cui la proliferazione e il rimodellamento del sistema vascolare polmonare, che ne sottendono la progressione, risultano attribuibili ad una disfunzione intrinseca del microcircolo polmonare, con un'aumentata resistenza al flusso sanguigno ed un progressivo affaticamento del ventricolo cardiaco destro che, nei casi più gravi, può tradursi in scompenso cardiaco destro, con importante riduzione dell'aspettativa di vita per ciascun paziente [2].

L'IAP risulta caratterizzata da una sintomatologia spesso aspecifica e con un quadro clinico che inizia a definirsi in maniera graduale e progressiva, con l'aggravarsi della malattia. Il sintomo patognomonico di tale condizione è infatti rappresentato dalla dispnea da sforzo, presente nel 98% dei pazienti al momento della diagnosi [2].

Tab. 1. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare [2]

GRUPPO 1. Ipertensione arteriosa polmonare (IAP)
1.1 Idiopatica
1.1.1 Pazienti che non rispondono al test di vasoreattività
1.1.2 Pazienti che rispondono al test acuto di vasoreattività
1.2 Ereditaria
1.3 Associata all'assunzione di farmaci o tossine
1.4 Associata a:
1.4.1 Malattie del tessuto connettivo
1.4.2 Infezione da HIV
1.4.3 Ipertensione portale
1.4.4 Cardiopatie congenite
1.4.5 Schistosomiasi
1.5 IAP con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (MVOP/PCH)
1.6 IP persistente del neonato
GRUPPO 2. IP associata a malattie del cuore sinistro
2.1 Scompenso cardiaco:
2.1.1 con frazione di eiezione preservata
2.1.2 con frazione di eiezione ridotta o lievemente ridotta
2.2 Valvulopatie
2.3 Condizioni cardiovascolari congenite/acquisite che causano IP post-capillare
GRUPPO 3. IP associata a malattia polmonare e/o ipossiemia
3.1 Malattia polmonare ostruttiva o enfisema
3.2 Malattia polmonare restrittiva
3.3 Malattia polmonare con pattern misto ostruttivo e restrittivo
3.4 Sindromi da ipoventilazione
3.5 Ipossia non associata a malattia polmonare (es. esposizione ad elevate altitudini)
3.6 Anomalie dello sviluppo polmonare
GRUPPO 4. IP associata ad ostruzione dell'arteria polmonare
4.1 IP cronica tromboembolica
4.2 Altri tipi di ostruzione dell'arteria polmonare
GRUPPO 5. IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali
5.1 Malattie ematologiche
5.2 Malattie sistemiche
5.3 Malattie metaboliche
5.4 Insufficienza renale cronica con necessità o meno di emodialisi
5.5 Microangiopatia trombotica tumorale polmonare
5.6 Mediastinite fibrosante

In corso di attività fisica, la dispnea può essere inoltre accompagnata da astenia, vertigini e, nei casi più gravi, da sincopi da sforzo [2]. Altre manifestazioni possono includere, infine, tosse secca, disfonia secondaria a compressione del nervo laringeo ricorrente sinistro (sindrome di Ortner o cardiovascolare), emottisi e fenomeno di Raynaud [2, 8].

A tal proposito, un importante indicatore della progressione di tale malattia è rappresentato dalla Classe Funzionale dell'OMS (CF-OMS) che, in combinazione con altri parametri clinici, identifica quattro classi funzionali, variabili da quadri di asintomaticità (Classe Funzionale I, CF I) a condizioni gravemente sintomatiche (CF IV) (**Fig. 1**) [9, 10]. I pazienti classificati come CF-OMS I rappresentano il 5% della popolazione affetta da IAP. Si tratta di individui che, pur presentando la malattia, risultano asintomatici e non presentano alcuna limitazione nell'attività fisica. Circa un terzo dei pazienti con IAP (31%) si colloca invece nella classe CF-OMS II, ossia asintomatici a riposo ma con una lieve dispnea e limitazioni in corso di attività fisica di grado moderato. La maggior parte dei pazienti con IAP

(53%) rientra nella classe CF-OMS III, ossia individui asintomatici a riposo ma con marcata limitazione in corso di attività fisica a causa di dispnea e affaticamento. I pazienti classificati come CF-OMS IV (11%), infine, manifestano dispnea e affaticamento anche a riposo e, per la gravità del quadro clinico, non sono in grado di svolgere alcuna attività [11].

Sulla base dei meccanismi eziopatogenetici, l'IAP comprende forme idiopatiche, forme familiari e quadri di IP correlata a malattie del tessuto connettivo, ossia un gruppo di disturbi caratterizzati da lesioni vascolari, autoimmunità, infiammazione dei tessuti e disfunzione d'organo. Tra le principali malattie del tessuto connettivo associate all'IAP figurano la sclerodermia e il lupus eritematoso sistemico, con una minore frequenza di altre condizioni come la connettivite mista, l'artrite reumatoide, la dermatomiosite e la sindrome di Sjögren [12-16]. Inoltre, l'IAP può correlarsi a quadri di *shunt* sistemico-polmonari congeniti, a ipertensione portale e, infine, a infezione da HIV [17, 18].

Nella maggior parte dei registri clinici ad oggi disponibili, l'IAP idiopatica risulta la forma più comunemente

Fig. 1. Classi Funzionali dell'Iipertensione polmonare secondo la classificazione dell'OMS [20].

Class: I	Symptom-free when physically active or resting
Class: II	No symptoms at rest, but normal activities such as climbing the stairs, grocery shopping or making the bed cause some discomfort and shortness of breath
Class: III	Resting may be symptom-free, but normal chores around the house are greatly limited due to shortness of breath or feeling tired
Class: IV	Symptoms at rest and severe symptoms with an activity

riportata, rappresentando circa il 50-60% di tutti i casi [19]. Seguono, invece, le forme di IAP associate a malattie del tessuto connettivo, cardiopatie congenite e ipertensione portale, anche nota come ipertensione porto-polmonare (PoPH) [19].

In aggiunta a queste cause, l'assunzione di alcuni farmaci e tossine, tra cui molecole anoressizzanti, metanfetamine, terapia con interferone e specifici inibitori della tirosinchesinasi, può infine predisporre all'insorgenza di IAP [19].

Da un punto di vista epidemiologico, recenti dati provenienti da registri di Paesi sviluppati indicano un'incidenza e una prevalenza di IAP, rispettivamente, pari a 3,7-7,5 e 48-55 casi per milione di adulti [21-24]. Considerata, fino a poco tempo fa, una malattia prevalentemente a carico di soggetti giovani e per la maggior parte di genere femminile, appartenenti alla fascia 35-65 anni, l'IAP è ad oggi frequentemente diagnosticata anche in pazienti di età avanzata (≥ 65 anni), che presentano spesso comorbidità cardiovascolari e con una distribuzione quasi analoga tra i due generi [21].

In riferimento al contesto europeo, si stima siano oltre 73.000 i pazienti affetti da tale condizione, con una prevalenza stimata di tutte le forme di IAP compresa tra 9-54 casi per milione di abitanti ed una incidenza annuale pari a 1-10 casi per milione [25-27]. In Italia, si calcola un numero di pazienti con IAP compreso tra 2100 e 3.500 [28], con un'incidenza annua di circa 120 nuovi casi, di cui due terzi a danno del genere femminile [24, 25, 28].

L'asintomaticità che caratterizza l'IAP è spesso causa di importanti ritardi diagnostici, fino a 2,5 anni dall'insorgenza della sintomatologia, favorendo una progressione rapida e inesorabile della malattia [2, 9, 24, 25]. L'età media dei pazienti, al momento della diagnosi, è di 50-65 anni e l'ingravescente progressione della malattia, se non tempestivamente e appropriatamente gestita, comporta un notevole impatto psico-fisico, determinando disabilità limitanti, incapacità a svolgere attività quotidiane ed un aumento di morbosità [2, 8, 24, 25]. Nonostante i progressi nelle opzioni terapeutiche, infatti, l'IAP continua a incidere negativamente sulla sopravvi-

venza dei pazienti, con tassi paragonabili a quelli derivanti da alcune patologie oncologiche e con valori medi pari all'89,7% ad un anno dalla diagnosi, scendendo al 75,8% e al 66,1%, rispettivamente, a tre e a cinque anni [26, 27, 29, 30]. Anche da un punto di vista economico, tale patologia si associa ad un elevato consumo di risorse sanitarie, con costi medi annui per paziente che oscillano, in funzione della gravità del quadro clinico, tra €65.000- 200.000 [31, 32].

In ambito europeo, il numero ancora esiguo di registri di popolazione specifici per l'IAP implica che le stime disponibili si basino principalmente su dati provenienti da studi epidemiologici, registri clinici e analisi retrospettive di centri o organizzazioni sanitarie, limitando l'osservazione a campioni di popolazione già in trattamento o sotto monitoraggio medico [10, 33-35]. Tale limitazione evidenzia una potenziale discrepanza tra i dati attuali e le reali dimensioni del fenomeno, suggerendo che una parte significativa della popolazione potrebbe non ricevere diagnosi tempestive o avere un accesso limitato alle cure.

Conoscere il *burden* epidemiologico di questa malattia, dunque, obiettivo principale di questo capitolo, rappresenta un passaggio fondamentale per migliorare la diagnosi precoce, ottimizzare l'allocazione delle risorse sanitarie e sviluppare strategie di intervento più efficaci, riducendo i ritardi diagnostici, migliorando la qualità di vita dei pazienti e mitigando l'impatto epidemiologico, economico e sociale dell'IAP.

Materiali e metodi

STRATEGIA DI RICERCA

Al fine di raccogliere le più recenti evidenze sul *burden* epidemiologico globale dell'IAP e, più nello specifico, dati riferiti al contesto italiano, si è proceduto con l'esecuzione di una *umbrella review* e di una revisione sistematica di letteratura, entrambe condotte mediante la consultazione della banca dati Pubmed.

Per entrambe le revisioni riguardanti il contesto internazionale e nazionale, nello specifico, si è provveduto

Tab. II. Stringa di ricerca elaborata per l'*umbrella review* sul *burden* epidemiologico dell'IAP nel contesto internazionale.

Database	Stringa di ricerca	Filtri applicati
PubMed	("Pulmonary Arterial Hypertension") AND ("epidemiological burden" OR frequency OR epidemiolog* OR prevalence OR incidence)	Inglese; Umani; Meta-Analisi, Revisione Sistemica

Tab. III. Stringhe di ricerca elaborate per la revisione sistematica di letteratura sul *burden* epidemiologico dell'IPA nel contesto italiano.

Database	Stringa di ricerca	Filtri applicati
PubMed	("Pulmonary Arterial Hypertension") AND ("epidemiological burden" OR frequency OR epidemiolog* OR prevalence OR incidence) AND ITALY	Inglese, italiano; Umani

alla elaborazione di due apposite stringhe di ricerca, i cui dettagli sono riportati, rispettivamente, in **Tabella II** e in **Tabella III**.

Tutti gli articoli esitati dalle ricerche sono stati inseriti in un foglio di lavoro Excel dedicato, per essere successivamente valutati secondo specifici criteri di inclusione/esclusione. Dopo la rimozione dei duplicati, si è proceduto con uno screening per titolo e abstract e, successivamente, con la lettura dei full text dei lavori ritenuti eleggibili. Al fine di identificare ulteriori lavori rispondenti ai criteri di inclusione, gli articoli sono stati inoltre sottoposti ad un processo di *snowballing*, esaminando i riferimenti bibliografici e le citazioni presenti.

Criteri di inclusione/esclusione

Per delineare il *burden* epidemiologico dell'IAP a livello internazionale, sono stati definiti eleggibili tutti gli studi di letteratura scientifica contenenti dati epidemiologici della malattia tra la popolazione generale, includendo revisioni sistematiche e meta-analisi, scritte in lingua inglese e pubblicate fino al 10 settembre 2024, data dell'ultimo aggiornamento della revisione. Sono stati invece esclusi studi primari o articoli di cui non è stato possibile reperire il full text o privi di informazioni pertinenti o sufficienti per le finalità della ricerca.

Per il quadro nazionale, invece, sono stati inclusi sia studi primari sia revisioni sistematiche/meta-analisi, scritti in lingua italiana e/o inglese, anch'essi pubblicati fino al 10 settembre 2024, ultima data di aggiornamento della ricerca. In fase di screening, sono state escluse tutte le tipologie di lavori differenti da studi primari e revisioni sistematiche (es. commenti, editoriali, abstract congressuali), oltre ad articoli non pertinenti con le finalità di ricerca o riguardanti contesti specifici differenti dal setting italiano. Sono stati infine applicati specifici filtri preimpostati, resi disponibili dal database Pubmed (**Tabb. II, III**).

Processo di selezione ed estrazione dati

Entrambe le revisioni di letteratura sono state condotte secondo le linee guida "*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)*" [36], risolvendo eventuali dubbi riguardanti l'inclusione/esclusione di un lavoro mediante discussione con un ricercatore senior (G.E.C.).

Terminati i due processi di revisione, i lavori ritenuti eleggibili per le finalità della ricerca sono stati successivamente analizzati per l'estrazione di informazioni utili. I dati raccolti dalle revisioni sistematiche e riguardanti il contesto internazionale sono stati inseriti in una tabella contenente: nome del primo autore e anno di pubblicazione; nazione; numero di studi inclusi; informazioni sulla popolazione target oggetto di studio; infine, dati sul *burden* epidemiologico della malattia.

Per il *setting* nazionale, invece, i dati raccolti dagli studi primari inclusi sono stati sistematizzati in una specifica tabella contenente: informazioni sul nome del primo autore e anno di pubblicazione; regione/città italiana; tipologia di studio; caratteristiche della popolazione target (numero del campione, età, genere, patologia sottostante); informazioni epidemiologiche (prevalenza ed incidenza della malattia); infine, principali fattori di rischio predisponenti l'insorgenza di malattia.

Risultati

IL BURDEN EPIDEMIOLOGICO DELL'IAP NEL CONTESTO INTERNAZIONALE

Al fine di descrivere il *burden* epidemiologico dell'IAP nel contesto internazionale, si è proceduto con una *umbrella review* delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi già pubblicate in letteratura. Dopo una prima fase di screening per titolo ed abstract dei 124 *records* esitati dalla stringa elaborata per il database elettronico Pubmed, sono stati valutati 11 full texts, sottoposti anche ad un processo di *snowballing*. In definitiva, sei revisioni sistematiche [37-42], di cui l'83,3% (5/6) comprendenti anche metanalisi [37-39, 41, 42], sono risultate in linea con i criteri di inclusione definiti e, dunque, incluse nel lavoro (**Tab. IV**). Ulteriori dettagli sul processo di selezione degli studi sono stati schematizzati in **Figura 2**.

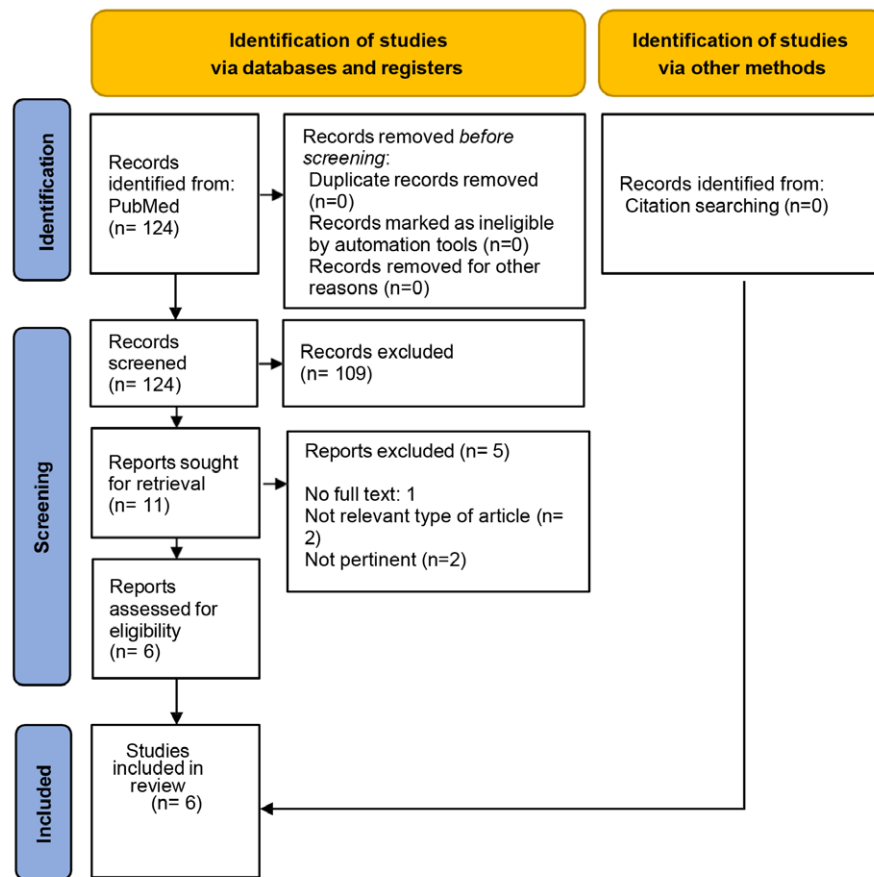
Due delle sei revisioni sistematiche incluse (33%, 2/6), si sono concentrate sulla raccolta di dati epidemiologici relativi al continente africano, analizzando la prevalenza di IAP in popolazioni target specifiche [37, 39].

Il lavoro di Bigna et al. [37], nel 2016, si è infatti proposto di sistematizzare tutte le evidenze riguardanti il *burden* epidemiologico dell'IAP in pazienti adulti, di età compresa tra 18-78 anni, positivi per HIV e residenti in

Tab. IV. Tabella di estrazione dati riportante le principali informazioni raccolte dalle revisioni sistematiche incluse nel lavoro di ricerca.

Primo autore, Anno di pubblicazione	Setting	N. studi inclusi	Popolazione target	Dati epidemiologici
Bigna J. J. et al., 2016 [37]	3 Regioni del Continente africano: Sud Africa, Tanzania, Cameroon	3 studi RS+MA	Pazienti adulti HIV+ di età 18-78 anni F: 52,3-68,8%	Prevalenza IAP in pazienti adulti HIV+: 14% (8,1-29,5%)
Yang X. et al., 2013 [38]	Mondo	20 RS+ MA	Pz con malattie del tessuto connettivo + pz con IAP	Prevalenza IAP: 12 casi per milione di abitanti (5,9-25 casi per milione di abitanti) Prevalenza IAP in pz con malattie del tessuto connettivo: 2,8-32% -Prevalenza aggregata: 13% (95% IC, 9,18-18,16%) Prevalenza IAP in pz con SS: 3,6-32% -Prevalenza aggregata: 13% (95% IC, 8,96-17,87%) Prevalenza IAP in pz con Lupus eritematoso sistemico: 2,8-4,2% -Prevalenza aggregata: 3,34% (95% IC, 2,10-4,86%) Prevalenza IAP in pz con artrite reumatoide: 21-27,5% -Prevalenza aggregata: 22,3% (95% IC, 16,63-28,48%)
Bigna J. J. et al., 2017 [39]	Africa	25 studi RS+MA	Pazienti adulti ≥18 anni Range di età: 18-100 anni Età media: 27-64 anni M: 5-100%	Prevalenza IP per gruppi specifici -IP in pazienti con sintomi cardiaci: 9,8% -IP in pazienti HIV+ con sintomi cardiaci: 10,6% -IP in pazienti con Insufficienza cardiaca: 32,9% -IP in pazienti in emodialisi: 23,2% -IP in pazienti con malattia cardiaca reumatica: 12,9% -IP in pazienti con anemia falciforme: 36,9% -IP in pazienti con BPCO: 62,7% -IP in pazienti con lupus eritematoso sistemico: 25,4% -IP in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca: 68,7% -IP in pazienti con SS: 7,4% Casi di IP attribuibili ad IAP: 16%
Zwijnenburg R.D. et al., 2018 [40]	-	30 RS	Pazienti adulti con malattia congenita ASD Età media: 32-76 anni	Prevalenza di IAP prima della chiusura chirurgica di ASD: 48% (29-73%) Prevalenza di IAP dopo chiusura chirurgica di ASD: 18% (5-50%)
Rubio-Rivas M. et al., 2020 [41]	Mondo	24 studi per dati prevalenza 15 studi per dati incidenza RS+MA	Pazienti con SS Tot: 9804	Prevalenza Prevalenza generale IAP in pazienti con SS: 6,4% SS cutanea: 7,7% SS cutanea diffusa: 6,3% Incidenza Incidenza generale IAP in pazienti con SS: 18,2 casi per 1.000 anni-persona SS cutanea: 20,4 casi per 1.000 anni-persona SS cutanea diffusa: 16,6 casi per 1.000 anni-persona
Hassan A. B. et al., 2023 [42]	Colombia, USA+Canada, Ungheria, Norvegia, Giappone, Brasile	14 RS+MA	Pazienti adulti con MCTD ≥18 anni Tot: 983 F: 71,82% (706)	Prevalenza IAP nel range temporale 1972-2020: 12.53% (3,4- 29%) Diminuzione del trend di prevalenza negli anni: 1984: 29% 1999: 23% 2005: 9,3% 2006: 13% 2013: 3,4-17,8% 2014: 7,9% 2015: 5.1% Prevalenza IAP in forma isolata: 93% Prevalenza IAP+ILD (ILD-IAP): 6%

ASD: *Atrial septal defect*; Difetto del setto atriale; BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva; MA: Meta-analisi; MCTD: *Mixed connective tissue disease*; Malattia mista del tessuto connettivo; ILD: *Interstitial lung diseases*; Malattie interstiziali polmonari; IPAH: *Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*; Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; IAP: Ipertensione arteriosa polmonare; RS: Revisione sistematica; SS: Sclerodermia

Fig. 2. PRISMA statement flow diagram della *umbrella review* riguardante il contesto internazionale.

tre Regioni africane, quali Sud Africa, Tanzania e Camerun.

Analizzando la letteratura scientifica pubblicata nel periodo 2012-2015, gli autori hanno riportato una prevalenza di malattia pari al 14%, evidenziando come tale condizione possa contribuire in modo significativo all'elevato tasso di mortalità legato all'infezione da HIV.

L'anno successivo, lo stesso autore ha invece condotto una revisione sistematica [39] sul *burden* epidemiologico e sull'eziologia dell'IP, riportando valori fortemente variabili tra diverse popolazioni di individui africani di età >18 anni e affetti da differenti condizioni patologiche. I valori di prevalenza sono risultati variare dal 9,8%, calcolato in un campione di 11.163 persone con problemi cardiaci, fino al 68,7%, stimato in una popolazione di 259 pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare. In riferimento alla natura eziologica dell'IP, tra tutti i casi analizzati, circa il 16% è stato attribuito all'IAP.

La metà dei lavori ritenuti eleggibili (50%, 3/6) si è invece proposto di indagare il *burden* epidemiologico delle forme di IAP in pazienti con malattie del tessuto connettivo [38, 41, 42].

Sempre in riferimento a popolazioni adulte, nel 2013, Yang et al. [38] hanno riportato una prevalenza globale di IAP correlata ad alterazioni connettivali pari al 13%, con un range variabile tra il 2,8% e il 32%.

In un'analisi più dettagliata su quadri specifici di malattia, sono stati riportati *range* di prevalenza compresi tra il 21-27,5% in pazienti con artrite reumatoide, seguiti da soggetti affetti da sclerosi sistemica (3,6-32%) e da pazienti con lupus eritematoso sistemico (2,8-4,2%). Dagli studi inclusi in questa metanalisi è stato inoltre possibile confermare un *burden* maggiore di IAP nei pazienti con malattie del tessuto connettivo rispetto alla prevalenza di forme idiopatiche di IAP, per la quale è stato invece riportato un valore di 12 casi (range di 5,9-25 casi) per milione di abitanti.

Pazienti adulti affetti da forme differenti di sclerodermia sono stati invece oggetto di studio nel lavoro di Rubio- Rivas et al. [41], riportando, per tali pazienti, una prevalenza generale di IAP pari al 6,4% ed una incidenza corrispondente a 18.2 casi per 1.000 anni/persona. Dall'intero campione analizzato nei diversi lavori inclusi, i pazienti con diagnosi di sclerodermia sistemica limitata hanno mostrato tassi più elevati di IAP (7,7%) rispetto alle forme di sclerodermia più diffusa (6,3%). Tale trend è stato confermato anche dalle stime di incidenza, corrispondenti a 20,4 e 16,6 casi per 1000 anni/persona, rispettivamente, per le forme cutanee e per quelle sistemiche.

Nello studio più recente di Hassan et al. [42], pubblicato nel 2023, la ricerca delle evidenze si è invece focalizzata su quadri di IAP in pazienti con diagnosi di malattia

mista del tessuto connettivo (MCTD), una condizione autoimmune caratterizzata da sintomi e segni clinici sovrapposti a quelli di altre malattie del tessuto connettivo, come il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, la polimiosite e l'artrite reumatoide e da alti livelli di anticorpi anti-U1 RNP (ribonucleoproteina). Gli studi, condotti in Colombia, USA, Canada, Ungheria, Norvegia, Giappone e Brasile, riguardanti il periodo temporale 1972-2020, hanno rivelato una prevalenza complessiva di IAP nei pazienti con MCTD del 12,53% (3,4-29%), mostrando un trend in diminuzione soprattutto negli ultimi quattro decenni, con la prevalenza più alta, pari al 29%, nel primo studio risalente al 1984, progressivamente ridottasi sotto il 10% nei tre studi più recenti. Tra tutti i casi considerati, inoltre, circa il 93% è stato diagnosticato come una forma isolata di IAP, con solo il 6% dei pazienti con MCTD riportanti invece IAP associata a malattia polmonare interstiziale (ILD-PAH).

Un'altra coorte specifica di pazienti è stata infine analizzata nella revisione pubblicata nel 2018 da Zwijnenburg et al. [40], condotta con l'obiettivo di indagare le variazioni della prevalenza di IAP in pazienti con malattie congenite, quali difetti del setto atriale (ASD) in età adulta. Dall'analisi dei dati, la prevalenza di IAP è risultata variare del 29-73% prima della chiusura chirurgica dell'ASD e del 5-50% dopo l'intervento, con un calo in valore assoluto compreso tra il 16-54%. Tale prevalenza è risultata più alta negli studi maggiormente datati, con

coorti minori e in lavori con alte percentuali di abbandono al follow-up.

Il burden epidemiologico dell'IAP nel contesto nazionale

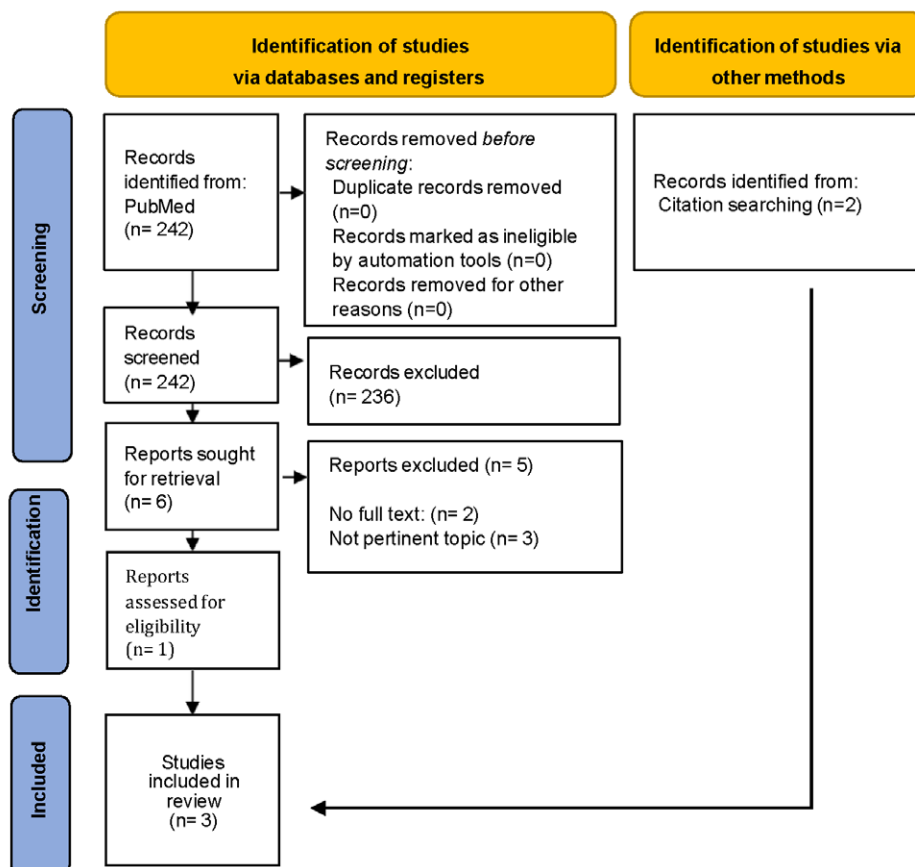
Al fine di descrivere il *burden* epidemiologico dell'IAP a livello nazionale, si è proceduto con una revisione sistematica di letteratura, esaminando 242 records esitati dalla stringa appositamente elaborata per la ricerca. I dettagli sul processo di selezione degli studi sono stati schematizzati in **Figura 3**.

La sistematizzazione dei dati di letteratura ha rilevato un'esiguità di studi riguardanti il contesto italiano, ritenendo solo tre studi osservazionali pertinenti con le finalità di questo lavoro (**Tab. V**) [43-45].

Lo studio più datato, pubblicato nel 2013 da Iudici et al. [43], si è proposto di indagare il *burden* epidemiologico dell'IP e delle sue diverse forme in un campione di 766 pazienti adulti con forme di sclerodermia, di cui 191 con diagnosi di sclerodermia diffusa e 676 affetti da sclerodermia cutanea, arruolati in quattro diversi centri di cura terziaria dislocati nelle città di Napoli, Pavia, Modena e Roma.

Analizzando i dati raccolti, la prevalenza puntuale di IP precapillare è risultata pari al 5,2%, interessando circa 40 pazienti del campione, di cui 29 (3,7%) affetti da IAP e 11 (1,4%) da IP associata a malattie interstiziali polmonari.

Fig. 3. PRISMA statement flow diagram della revisione sistematica di letteratura riguardante il contesto italiano.



Tab. V. Tabella di estrazione dati riportante le principali informazioni raccolte dagli studi primari inclusi nella revisione sistematica (*setting nazionale*).

Primo autore, anno di pubblicazione	Regione/città italiana	Tipologia di studio	Popolazione target (Tot., genere, età media, patologia)	Burden epidemiologico		Fattori di rischio
				Prevalenza	Incidenza	
Iudici M. et al., 2013 [43]	Napoli, Pavia, Modena, Roma	Osservazionale	Pazienti adulti con SSc Tot: 766 SS cutanea diffusa: 191 SS cutanea: 676	IP pre- capillare: 5,2% (40) - IAP: 3,7% (29) -ILD-IP: 1,4% (11) Tra i 40 pazienti con IAP: -Pz con SS cutanea: 5.3% (36) -Pz con SS cutanea diffusa: 2.1% (4)	IAP: 1.02/100 anni- paziente	n.d.
Natali S. et al., 2020 [44]	Camerino (Marche)	Osservazionale	Tot: 1.538.055 abitanti della regione Marche	102,35 casi per milione di abitanti residenti	n.d.	n.d.
Derchi G. et al., 2024 [45]	8 centri italiani della rete "Webthal project"	Osservazionale	Pz β- talassemici ≥18 anni Tot:1309 M: 602 (46%) Età media: 36.4±9.3 anni β-talassemia major: 977 (74.6%) β-talassemia intermedia: 332 (25.4%)	Prevalenza generale: 2.1% IAP in pz con β-talassemia intermedia: 4.8% IAP in pz con β-talassemia major: 1.1%	n.d.	Età avanzata Splenectomia

ILD: *Interstitial lung diseases* - malattie interstiziali polmonari; IP: Iperensione polmonare; IAP: Iperensione arteriosa polmonare; n.d.: non disponibile; SSc: Sclerosi sistemica.

Più nello specifico, tra i pazienti con IAP, il 5,3% (36/676) riportava diagnosi di sclerosi sistemica cutanea, mentre il 2,1% (4/191) risultava affetto da sclerodermia diffusa. Al momento della diagnosi di IAP, inoltre, eseguita in media 13,5 ±11,15 anni dopo l’insorgenza del fenomeno di Raynaud per i pazienti con sclerodermia locale e dopo 9,0 ±1,7 anni nelle forme diffuse, la popolazione con alterazioni locali è risultata più anziana rispetto al gruppo con malattia diffusa (65,5 ± 8,7 anni vs. 51,75 ± 13,6 anni). Lo studio di Iudici et al. [43], infine, è risultato l’unico, tra quelli inclusi, a riportare una stima di incidenza di IAP nel campione di studio indagato, con valori di 1.02/100 anni/persona. Al fine di stimare la prevalenza di pazienti con IAP nell’area circostante la città di Camerino, comune della Regione Marche, lo studio di Natali et al. [44], pubblicato nel 2020, ha invece esaminato le prescrizioni farmacologiche per il trattamento di tale alterazione fornite dal servizio di farmacia ospedaliera, prendendo in considerazione, sulla base dei dati dell’Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) aggiornati a gennaio 2017, una popolazione regionale di circa 1.538.055 abitanti, con 47.190 residenti nella città di Camerino e nelle aree circostanti. Dall’analisi di tali dati, è emerso un numero medio di pazienti trattati pari a 4,83/anno, corrispondente ad una prevalenza di IAP di 102,35 casi per milione di abitanti residenti. L’ultimo studio incluso, infine, pubblicato nel 2024 da Derchi et al. [45], ha analizzato il *burden* epidemiologico dell’IAP in un campione di 1309 pazienti adulti, di cui il 46% di genere maschile e con un’età media

di 36.4±9.3 anni, riportanti diagnosi di β-talassemia e, più nello specifico, di β-talassemia major (74,6%) e di β-talassemia intermedia (25,4%). Dai dati clinici di tali pazienti, provenienti da otto centri italiani appartenenti ad una rete dedicata al trattamento e alla gestione della talassemia, la prevalenza di IAP, confermata tramite CCdx, è risultata essere del 2,1%, con una prevalenza circa cinque volte superiore nei pazienti con β-talassemia intermedia (4,8%) rispetto a quelli con β-talassemia major (1,1%). Da tale studio è stato inoltre possibile definire alcuni fattori di rischio maggiormente predisponenti l’insorgenza di tale alterazione, individuando, in particolare, l’età avanzata ed interventi di splenectomia come condizioni maggiormente correlate a quadri di IAP tra pazienti affetti da forme di β-talassemia.

Discussione

Nonostante la sua crescente diffusione, l’IAP continua ad essere classificata come una malattia rara, con una prevalenza stimata, in tutte le sue forme, di circa 5 casi per milione di persone [46]. La rarità di questa condizione e la sua complessa presentazione, spesso sovrapponibile a quella di sindromi più comuni, rendono lo studio dell’IAP particolarmente difficile. Nel corso degli anni, la creazione di registri di malattia, istituiti sin dai primi anni ‘80, è stata fondamentale per migliorare la comprensione della patologia e per tracciarne l’evoluzione, consentendo

di delinearne la storia naturale, di confrontare i dati di pazienti trattati in contesti e periodi storici diversi e di analizzare le differenze cliniche e demografiche nelle diverse sottopopolazioni [1]. Le stime di prevalenza dell'IAP, ricavate dai numerosi registri attivi a livello internazionale, mostrano una significativa variabilità, spesso influenzata dal contesto geografico e dai metodi di raccolta dei dati [1, 47, 48]. In Francia, ad esempio, uno studio condotto in un centro pediatrico riporta una prevalenza di 0,37 casi ogni 100.000 persone, mentre un'indagine australiana realizzata nello stesso periodo rileva una prevalenza fino a 15 casi ogni 100.000 persone [1, 49].

Anche le stime di incidenza evidenziano un'ampia variabilità, con valori di 0,008 casi ogni 100.000 persone/anno in Finlandia e 1,4 casi ogni 100.000 persone/anno nella città di Utah, negli Stati Uniti [49]. Negli ultimi anni, si è inoltre osservato un cambiamento nel profilo demografico dei pazienti con IAP. Tradizionalmente, infatti, l'IAP è stata da sempre considerata come una malattia riguardante principalmente i giovani adulti, con una prevalenza significativamente più alta nelle donne, in particolare nelle forme ereditarie che, prima dei 50 anni di età, possono registrare fino al doppio di casi rispetto a quelli maschili [1, 50, 51].

Tuttavia, studi recenti condotti in Europa e negli Stati Uniti rivelano un aumento dell'incidenza di IAP anche tra persone anziane e con comorbidità cardiovascolari. In particolare, nel Regno Unito, i dati del *National Audit* del 2014 indicavano un'età media alla diagnosi di circa 60 anni, con il 30% dei pazienti di età superiore ai 70 anni [52]. Analogamente, in Germania, durante lo stesso periodo, l'età media alla diagnosi di IAP idiopatica era di 65 anni, suggerendo un progressivo invecchiamento della popolazione colpita [1]. Tale tendenza è supportata anche da altri lavori di letteratura, che evidenziano un significativo aumento dell'età media dei pazienti con IAP idiopatica, passando dai 36±15 anni registrati nel 1981 ai 65±15 anni nei registri più recenti [53]. A tal proposito, uno dei primi registri del *National Institutes of Health* (1981-1985) includeva principalmente pazienti di genere femminile e di origine caucasica, con un'età media di 36 anni alla diagnosi, riportando valori di sopravvivenza mediana di 2,8 anni e tassi di sopravvivenza del 68% a un anno [54]. Con il passare del tempo, i progressi nella conoscenza scientifica e nel trattamento dell'IAP hanno fortemente contribuito ad una modifica delle caratteristiche demografiche dei pazienti colpiti. Ad esempio, nel 2002, un registro francese riportava una sopravvivenza dell'82,9% a un anno, mentre il registro REVEAL, attivo dal 2006 negli Stati Uniti, mostrava tassi di sopravvivenza del 91% a un anno e dell'85% a tre anni [55, 56].

Da un punto di vista clinico, la distribuzione delle forme di IAP nei Paesi più sviluppati, come Europa e Stati Uniti, appare relativamente omogenea, con una predominanza di forme idiopatiche, seguite da quelle associate a malattie del tessuto connettivo e a cardiopatie congenite [1, 57]. Al contrario, nelle Regioni del mondo meno sviluppate, le forme di IAP riflettono maggiormente

le caratteristiche epidemiologiche locali. In Brasile, ad esempio, l'IAP è spesso associata alla schistosomiasi; in Africa è più frequente l'associazione con l'infezione da HIV, mentre in paesi come Argentina e Cina si registrano numerosi casi di IAP associati a malformazioni cardiache congenite [1, 57, 58].

Nonostante l'esiguità di dati disponibili, i risultati della nostra revisione di letteratura mostrano valori di prevalenza e incidenza di IAP in linea con le stime riportate nei diversi studi condotti a livello globale, confermando la rilevanza clinica dell'IAP nelle popolazioni vulnerabili e la sua variabilità legata a fattori geografici, clinici e demografici. Le revisioni incluse per l'analisi dello scenario internazionale evidenziano, infatti, una notevole eterogeneità nei tassi di prevalenza, influenzati sia dal contesto geografico sia dalle caratteristiche delle popolazioni studiate [37-42]. I tassi di prevalenza più elevati si osservano soprattutto in popolazioni ad alto rischio, come nei pazienti HIV-positivi residenti in alcuni paesi africani, tra cui Sud Africa, Tanzania e Camerun, dove la prevalenza di malattia può raggiungere il 14%, evidenziando il contributo significativo di questa condizione alla mortalità associata all'infezione [37]. In altre popolazioni, come nei pazienti con patologie congenite, i tassi di prevalenza di IAP mostrano un significativo declino dopo interventi chirurgici correttivi, passando da valori superiori al 30% a un intervallo compreso tra il 5-50% nel periodo post-operatorio, sottolineando anche l'importanza di un follow-up a lungo termine [39, 40]. Una parte rilevante degli studi inclusi si è invece focalizzata sui pazienti con malattie del tessuto connettivo, evidenziando una prevalenza globale di IAP associata a tali condizioni compresa tra il 2,8% e il 32% [35, 38-39].

Nelle pubblicazioni scientifiche disponibili, l'IAP viene infatti descritta come una complicanza relativamente comune di questo gruppo di malattie, caratterizzate da danno vascolare, autoimmunità, infiammazione tissutale e disfunzione d'organo [60]. In particolare, essa si manifesta più comunemente in associazione a quadri di sclerosi sistemica, lupus eritematoso sistemico e connettività miste e, in misura minore, in pazienti con artrite reumatoide, polimiosite/dermatomiosite e sindrome di Sjögren, per i quali, tuttavia, una stima precisa della sua prevalenza risulta ostacolata dalla rarità di tali condizioni e dalle difficoltà nella raccolta di dati di alta qualità [38, 60-62].

A differenza di quanto comunemente riportato in letteratura [60, 62], la revisione di Yang et al. [38] ha comunque rivelato una prevalenza più elevata di IAP in pazienti con artrite reumatoide (21-27,5%), seguiti da individui con sclerosi sistemica (3,6-32%) e, in misura minore, da pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (2,8-4,2%) [38]. Tale discordanza, tuttavia, potrebbe essere attribuita ad una possibile sovrastima di casi legata alla modalità diagnostica adottata, basata esclusivamente sull'ecocardiografia e non sul più completo esame con CCdx, contribuendo ad una notevole variabilità nella stima della prevalenza di IAP nei pazienti con

artrite reumatoide, con valori compresi tra lo 0,8% e il 21–27,5% [60, 61].

Per i pazienti con quadri di sclerodermia, invece, la prevalenza di IAP è risultata più alta nelle forme limitate di sclerodermia cutanea (7,7%) rispetto alle forme diffuse (6,3%), con una tendenza confermata anche da tassi di incidenza variabili, rispettivamente, da 20,4 a 16,6 casi per 1000 persone/anno [38].

Infine, negli studi su pazienti con malattia mista del tessuto connettivo (MCTD), la prevalenza complessiva di IAP è risultata intorno al 12,5%, mostrando una tendenza alla riduzione nel tempo, con valori del 29% negli studi più datati fino a valori inferiori al 10% negli ultimi decenni [39].

In riferimento al contesto europeo, nessuno studio ha consentito di estrapolare dati specifici correlabili all'IAP. Ancor più limitate sono risultate, invece, le informazioni riguardanti il contesto italiano. La nostra revisione ha infatti identificato solo tre studi condotti nel nostro Paese, che evidenziano una prevalenza di IAP del 2,1% e del 5,3%, rispettivamente, nei pazienti con sclerodermia cutanea e diffusa provenienti da quattro città italiane situate al nord, centro e sud Italia [40]. Tuttavia, valori molto più elevati sono stati stimati per le aree circostanti la città di Camerino, nella Regione Marche, con una prevalenza di 102,35 casi per milione di residenti, estrapolata durante una valutazione economica relativa all'introduzione di nuovi farmaci indicati per l'IAP [41]. Un solo studio, infine, si è focalizzato su popolazioni più vulnerabili affette da β -talassemia, riportando stime di prevalenza di IAP pari al 2,1%, con valori maggiore nei pazienti con forme di malattia intermedia (4,8%) rispetto a quelli con β -talassemia major (1,1%) [42].

Nel complesso, i dati emersi dalla nostra revisione, insieme a quelli provenienti da studi precedentemente pubblicati, evidenziano un significativo *burden* epidemiologico dell'IAP, in particolare tra popolazioni vulnerabili e pazienti con condizioni patologiche preesistenti. L'esiguità e l'eterogeneità dei dati raccolti, in parte attribuibili anche ai criteri di inclusione applicati nel nostro lavoro, ritenendo eleggibili solo revisioni sistematiche e meta-analisi per il contesto internazionale, oltre a studi primari per il *setting* italiano, riflettono, tuttavia, non solo la necessità di una maggiore standardizzazione nella metodologia di raccolta dati, facilitando in tal modo la comparabilità e la precisione delle stime epidemiologiche, ma anche l'importanza di percorsi terapeutici e gestionali più specifici e personalizzati, che meglio rispondano alle esigenze di una popolazione di pazienti sempre più eterogenea per età e condizioni di salute [1]. Risulta quindi essenziale continuare a investire nella ricerca e nella creazione di registri di malattia, anche nel nostro Paese, ciò al fine di orientare e supportare lo sviluppo di strategie di trattamento sempre più mirate, migliorando non solo la qualità della vita dei pazienti affetti da IAP ma anche ottimizzando le risorse sanitarie per una gestione complessiva della malattia più sostenibile ed efficace.

ELEMENTI CHIAVE

- Da un punto di vista epidemiologico, recenti dati provenienti da registri di Paesi sviluppati indicano un'incidenza e una prevalenza di IAP, rispettivamente, pari a 3,7-7,5 e 48-55 casi per milione di adulti. Considerata, fino a poco tempo fa, una malattia prevalentemente a carico di soggetti giovani e per la maggior parte di genere femminile, appartenenti alla fascia 35-65 anni, l'IAP è ad oggi frequentemente diagnosticata anche in pazienti di età avanzata (≥ 65 anni), che presentano spesso comorbidità cardiovascolari e con una distribuzione quasi analoga tra i due generi.
- In riferimento al contesto europeo, si stima siano oltre 73.000 i pazienti affetti da tale condizione, con una prevalenza stimata di tutte le forme di IAP compresa tra 9-54 casi per milione di abitanti ed una incidenza annuale pari a 1-10 casi per milione.
- In Italia, si calcola un numero di pazienti con IAP compreso tra 2100 e 3.500, con un'incidenza annua di circa 120 nuovi casi, di cui due terzi a danno del genere femminile.
- L'asintomaticità che caratterizza l'IAP è spesso causa di importanti ritardi diagnostici, fino a 2,5 anni dall'insorgenza della sintomatologia, favorendo una progressione rapida e inesorabile della malattia. L'età media dei pazienti, al momento della diagnosi, è di 50-65 anni e l'ingravescente progressione della malattia, se non tempestivamente e appropriatamente gestita, comporta un notevole impatto psico-fisico, determinando disabilità limitanti, incapacità a svolgere attività quotidiane ed un aumento di morbosità.
- Nonostante i progressi nelle opzioni terapeutiche, l'IAP continua a incidere negativamente sulla sopravvivenza dei pazienti, con tassi paragonabili a quelli derivanti da alcune patologie oncologiche e con valori medi pari all'89,7% ad un anno dalla diagnosi, scendendo al 75,8% e al 66,1%, rispettivamente, a tre e a cinque anni. Anche da un punto di vista economico, tale patologia si associa ad un elevato consumo di risorse sanitarie.
- In Europa, il numero ancora esiguo di registri di popolazione specifici per l'IAP implica che le stime disponibili si basino principalmente su dati provenienti da studi epidemiologici, registri clinici e analisi retrospettive di centri o organizzazioni sanitarie, limitando l'osservazione a campioni di popolazione già in trattamento o sotto monitoraggio medico. Tale limitazione evidenzia una potenziale discrepanza tra i dati attuali e le reali dimensioni del fenomeno, suggerendo che una parte significativa della popolazione potrebbe non ricevere diagnosi tempestive o avere un accesso limitato alle cure.
- La grande eterogeneità delle fonti evidenzia la necessità di: maggiore standardizzazione metodologica nella raccolta dati; registri di malattia più diffusi, anche in Italia; percorsi terapeutici più specifici e personalizzati.
- Conoscere il *burden* epidemiologico dell'IAP rappresenta un passaggio fondamentale per migliorare la diagnosi precoce, ottimizzare l'allocatione delle risorse sanitarie e sviluppare strategie di intervento più efficaci, riducendo i ritardi diagnostici, migliorando la qualità di vita dei pazienti e mitigando l'impatto epidemiologico, economico e sociale dell'IAP.

Bibliografia

- [1] Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, Jing ZC, Gibbs JS. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4:306-22. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3).
- [2] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023;61:2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.
- [3] Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT.

- Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res* 2014;115:115-30. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.301146>.
- [4] Boucly A, Gerges C, Savale L, Jaïs X, Jevnikar M, Montani D, Sitbon O, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2023;52:104168. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104168>.
 - [5] Compendio. L'eziopatogenesi dell'ipertensione polmonare. A cura di Patrizio Vitulo. Disponibile online: <http://www.aiponet.it/images/prodotti-editoriali/compendi/allegati/3/file1.pdf>. Accessed on 16/02/2025
 - [6] Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, McLaughlin VV, Sitbon O. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401325. <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>.
 - [7] Humbert M, Galiè N, Rubin LJ, Simonneau G, McLaughlin VV. The Seventh World Symposium on Pulmonary Hypertension: our journey to Barcelona. *Eur Respir J* 2024;64(4):2401222. <https://doi.org/10.1183/13993003.01222-2024>.
 - [8] Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018;360:j5492. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5492>.
 - [9] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>.
 - [10] Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ, Kabitz HJ, Skowasch D, Skride A, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102024. <https://doi.org/10.1183/13993003.02024-2021>.
 - [11] European Pulmonary Hypertension Association. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. 2012. Disponibile online: https://www.phaeurope.org/wp-content/uploads/PAH_Survey_FINAL.pdf. Accessed on 16/02/2025
 - [12] Baughman RP, Carbone RG, Bottino G, editors. Pulmonary arterial hypertension and interstitial lung diseases: a clinical guide. Springer Science & Business Media; 1st Edition, Anno 2009.
 - [13] Trell E, Lindström C. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1971;30:390-400. <https://doi.org/10.1136/ard.30.4.390>.
 - [14] Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, Lillard SB, Held CN, Wolfe JF, Sunderrajan EV, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:92-107. <https://doi.org/10.1097/00005792-198403000-00003>.
 - [15] Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Ichikado K. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging* 2001;16:94-8. <https://doi.org/10.1097/00005382-200104000-00005>.
 - [16] Galiè N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L, Romanazzi S, Branzi A. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005;14:713-7. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2206oa>.
 - [17] Janda S, Quon BS, Swiston J. HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *HIV Med* 2010;11:620-34. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00829.x>.
 - [18] Bigna JJ, Sime PS, Koulla-Shiro S. HIV related pulmonary arterial hypertension: epidemiology in Africa, physiopathology, and role of antiretroviral treatment. *AIDS Res Ther* 2015;12:36. <https://doi.org/10.1186/s12981-015-0078-3>.
 - [19] Lau EMT, Giannoulatos E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:603-614. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>.
 - [20] European pulmonary hypertension association (PAH Europe). Classification and WHO functional class. Disponibile online: <https://www.phaeurope.org/about-ph/classification-and-who-functional-class/>. Accessed on 16/02/2025
 - [21] Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11:2045894020977300. <https://doi.org/10.1177/2045894020977300>.
 - [22] Dubroff J, Melendres L, Lin Y, Beene DR, Ketali L. High geographic prevalence of pulmonary artery hypertension: associations with ethnicity, drug use, and altitude. *Pulm Circ* 2020;10:2045894019894534. <https://doi.org/10.1177/2045894019894534>.
 - [23] Kopeć G, Kurzyńska M, Mroczek E, Chrzanowski Ł, Mularek-Kubzdela T, Skoczylas I, Kuśmierczyk B, Pruszczyk P, Błaszczak P, Lewicka E, Karasek D, Mizia-Stec K, Tomaszewski M, Jachec W, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Peregud-Pogorzelska M, Doboszyńska A, Pawlak A, Gąsior Z, Zabłocka W, Ryzek R, Widejko-Pietkiewicz K, Waligóra M, Darocha S, Furdal M, Czurzyński M, Kasprzak JD, Grabka M, Kamiński K, Hoffman P, Podolec P, Torbicki A. Characterization of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *J Clin Med* 2020;9:173. <https://doi.org/10.3390/jcm9010173>.
 - [24] Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin* 2016;34:363-74. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.04.001>.
 - [25] Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092306>.
 - [26] Xu Z, Gatzoulis MA, Dimopoulos K, Li Q, Zhang C, Keller BB, Gu H. Better Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension After Repair of Congenital Heart Disease, Compared With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *CJC Open* 2021;3:872-879. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.02.010>.
 - [27] Pellino K, Kerridge S, Church C, Peacock AJ, Crowe T, Jayasekera G, Johnson MK, MacKenzie AM. Social deprivation and prognosis in Scottish patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;51:1700444. <https://doi.org/10.1183/13993003.00444-2017>.
 - [28] Paoletti M, Vizza D, D'Alto M, Ghio S, Scelsi L, Badagliacca R, Argiento P, Raineri C, Sciattella P. Economic and Social Burden of Pulmonary Arterial Hypertension in Italy: A Cost-of-Illness Study. *Drugs Real World Outcomes* 2025;12:623-630. <https://doi.org/10.1007/s40801-025-00520-y>.
 - [29] Vijarnsorn C, Durongpisitkul K, Chungsomprasong P, Bosithipichet D, Ketsara S, Titaram Y, Chanthong P, Kanjanathai S, Soongswang J. Contemporary survival of patients with pulmonary arterial hypertension and congenital systemic to pulmonary shunts. *PLoS One* 2018;13:e0195092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195092>.
 - [30] Morrisroe K, Stevens W, Huq M, Prior D, Sahhar J, Ngian GS, Celermajer D, Zochling J, Proudman S, Nikpour M; Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther* 2017;19:122. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1341-x>.

- [31] Zhai Z, Zhou X, Zhang S, Xie W, Wan J, Kuang T, Yang Y, Huang H, Wang C. The impact and financial burden of pulmonary arterial hypertension on patients and caregivers: results from a national survey. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6783. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006783>.
- [32] Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015;24:621-9. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2015>.
- [33] Rådegran G, Kjellström B, Ekmeahag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB, Gustafsson C, Hesselstrand R, Karlsson M, Kornhall B, Nisell M, Persson L, Ryfstenius H, Selin M, Ullman B, Wall K, Wikström G, Willehadson M, Jansson K; Stefan Söderberg j, on behalf of SveFPH and SPAHR. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J* 2016;50:243-50. <https://doi.org/10.1080/14017431.2016.1185532>.
- [34] Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, Benveniste O, Mariampillai K, Phillips-Houlbracq M, Pison C, Deligny C, Inamo J, Cottin V, Mouthon L, Launay D, Lambert M, Hatron PY, Rottat L, Humbert M, Hachulla E. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies: Data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4911. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004911>.
- [35] Gliklich RE, Leavy MB, Karl J, Campion DM, Levy D, Berliner E. A framework for creating standardized outcome measures for patient registries. *J Comp Eff Res* 2014;3(5):473-80. <https://doi.org/10.2217/ce.14.38>.
- [36] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- [37] Bigna JJ, Nansseu JR, Um LN, Noumegni SR, Simé PS, Aminde LN, Koulla-Shiro S, Noubiap JJ. Prevalence and incidence of pulmonary hypertension among HIV-infected people in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(8):e011921. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011921>.
- [38] Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013;32:1519-31. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2307-2>.
- [39] Bigna JJ, Noubiap JJ, Nansseu JR, Aminde LN. Prevalence and etiologies of pulmonary hypertension in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2017;17:183. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0549-5>.
- [40] Zwiijnenburg RD, Baggen VJM, Geenen LW, Voigt KR, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE. The prevalence of pulmonary arterial hypertension before and after atrial septal defect closure at adult age: A systematic review. *Am Heart J* 2018;201:63-71. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.020>.
- [41] Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021;20:102713. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102713>.
- [42] Hassan AB, Hozayen RF, Mustafa ZS, Lundberg IE, Jahrami HA. The prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with mixed connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2023;41:2301-11. <https://doi.org/10.55563/clinexp/rheumatol/srma43>.
- [43] Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, Riccieri V, Cuomo G, Breda S, Manfredi A, Iannace N, D'Alto M, Ghio S, Rossi R, Vizza CD, Caporali R, Valesini G, Ferri C, Valentini G. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(2 Suppl 76):31-6.
- [44] Natali S, Palmieri M, Polidori C. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in the Camerino area of central Italy and savings resulting from generic bosentan. *Eur J Hosp Pharm* 2020;27:100-2. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2018-001660>.
- [45] Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, Quarta A, Casu G, Perrotta S, Pinto V, Musallam KM, Forni GL; Webthal Pulmonary Arterial Hypertension Group*. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014;129:338-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002124>.
- [46] Orphanet. Ipertensione arteriosa polmonare. Ultimo aggiornamento gennaio 2015. Disponibile online: <https://www.orpha.net/it/disease/detail/182090>. Accessed on 16/02/2025
- [47] Mocumbi AO, Thienemann F, Sliwa K. A global perspective on the epidemiology of pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31(4):375-81. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.01.030>.
- [48] Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G; French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549-55. <https://doi.org/10.1183/09031936.00057010>.
- [49] Emmons-Bell S, Johnson C, Boon-Dooley A, Corris PA, Leary PJ, Rich S, Yacoub M, Roth GA. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension: A systematic review for the global burden of disease 2020 study. *Pulm Circ* 2022;12:e12020. <https://doi.org/10.1002/pul2.12020>.
- [50] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Bégaud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:609-16. <https://doi.org/10.1056/NEJM199608293350901>.
- [51] Girerd B, Montani D, Eyries M, Yaïci A, Sztrymf B, Coulet F, Sitbon O, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2010;11:73. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-73>.
- [52] Health and Social Care Information Centre. Fifth annual report: key findings from the National Audit of Pulmonary Hypertension of the UK, Channel Islands, Gibraltar and Isle of Man. Report for the audit period April 2013–March 2014. Disponibile online: <https://files.digital.nhs.uk/publicationimport/pub13xxx/pub13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf>. Accessed on 16/02/2025
- [53] Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, Jing ZC, Sliwa K, Thienemann F, Archer SL, Stewart S. Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2024;10:1. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00486-7>.
- [54] Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>.
- [55] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448-56. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1460>.
- [56] McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012;21:8-18. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008211>.
- [57] Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, Souza R. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest* 2007;132:365-7. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0903>.

- [58] Fernandes CJC, Jardim C, Souza R. The global view. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2019;25:391-7. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000603>.
- [59] Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13453. <https://doi.org/10.1111/eci.13453>.
- [60] Panagiotidou E, Sourla E, Kotoulas SX, Akritidou S, Bikos V, Bagalas V, Stanopoulos I, Pitsiou G. Rheumatoid arthritis associated pulmonary hypertension: Clinical challenges reflecting the diversity of pathophysiology. *Respir Med Case Rep* 2017;20:164-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.02.006>.
- [61] Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1320-5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1320>.
- [62] Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Heart Fail Clin* 2012;8:413-25. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.04.001>

Il *burden* economico e sociale dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare in Italia

PAOLO SCIATTELLA, MARTINA PAOLETTI

Valutazioni economiche e HTA, CEIS; Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma

Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una patologia rara, cronica e progressiva con un significativo impatto clinico, sociale ed economico. In Europa sono stati condotti diversi studi che hanno stimato il carico economico in termini di costi diretti e indiretti. Uno studio retrospettivo svolto in Francia [1], basato su database amministrativi, ha valutato i costi annuali legati all'assistenza ospedaliera dei pazienti con un primo ricovero per IAP nel 2013. Sono stati identificati 384 pazienti incidenti che in un anno di *follow-up* hanno generato 1.271 ricoveri ospedalieri, con un costo totale di 3,6 milioni di euro, di cui l'82,0% legato a degenza ordinaria, il 12,7% a degenze in terapia intensiva e il 5,2% relativo al consumo di farmaci. Il costo medio per ricovero è risultato pari a € 2.860, con valori compresi tra i € 1.280 dei ricoveri di controllo e i € 7.285 dei ricoveri causati dal peggioramento della malattia. Uno studio retrospettivo condotto in Inghilterra [2] su database nazionali relativi a ricoveri ospedalieri, visite ambulatoriali e accessi al pronto soccorso, ha valutato il consumo di risorse sanitarie e i costi associati alla gestione dell'IAP dal 2013 al 2017. L'analisi ha coinvolto 2.527 pazienti, che hanno generato in media 3 ricoveri ospedalieri, 10 visite ambulatoriali e 0,9 accessi al pronto soccorso all'anno, con un costo totale di 43,2 milioni di sterline. Di questi, 33,9 milioni di sterline (79%) sono stati attribuiti ai ricoveri ospedalieri, 8,3 milioni (19%) alle visite ambulatoriali e 0,9 milioni (2%) agli accessi al pronto soccorso.

Uno studio condotto in Spagna [3], basato su dati provenienti da una revisione della letteratura, validati e integrati da un *panel* di esperti, ha stimato l'onere economico dell'IAP nel 2020, stratificando i risultati per classe funzionale (CF). Sono stati inclusi pazienti incidenti e prevalenti, con costi calcolati considerando costi sanitari diretti, costi diretti non sanitari e costi indiretti legati alla perdita di produttività. Il costo medio annuo per paziente prevalente è stato stimato pari a € 98.839, con variazioni significative a seconda della CF: € 65.233 per CF I-II, € 103.736 per CF III e € 208.821 per CF IV. Per i pazienti incidenti, il costo medio è stato di € 42.110, con valori compresi tra i € 25.666 dei pazienti in CF I-II e i € 95.188 per quelli in CF IV.

Uno studio retrospettivo basato su registri nazionali condotto in Svezia [4] ha stimato i costi sociali associati all'IAP confrontando i dati di 749 pazienti diagnosticati tra il 2008 e il 2019 con un gruppo di controllo di 3.745 individui appaiati per età, sesso e residenza. L'impatto

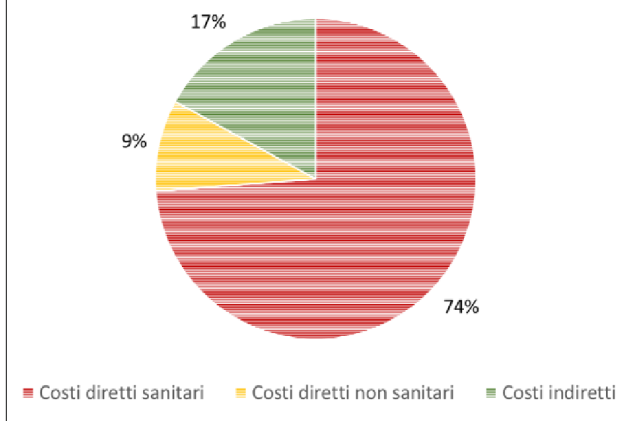
economico è stato stimato considerando i costi relativi a ospedalizzazioni, visite ambulatoriali, prescrizioni di farmaci e perdita di produttività nei cinque anni precedenti e nei cinque anni successivi alla diagnosi. Complessivamente, il costo medio per paziente con IAP nei dieci anni analizzati è stato circa sei volte superiore rispetto al gruppo di controllo. In particolare, nei cinque anni successivi alla diagnosi, il costo medio per paziente con IAP è risultato pari a € 176.600, di cui € 112.100 (63,5%) relativo a consumo di farmaci, € 28.800 (16,3%) a ospedalizzazioni, € 28.800 (16,1%) alla perdita di produttività e € 7.200 (4,1%) ad assistenza specialistica. Infine, una revisione sistematica [5], che ha incluso 19 studi pubblicati tra il 2000 e il 2014, ha valutato l'impatto economico dell'IAP, concentrandosi sui costi associati alla gestione e al trattamento della malattia. I costi sanitari diretti mensili per paziente variavano tra \$ 2.476 e \$ 11.875, con una media significativamente influenzata dalla gravità della malattia e dal tipo di trattamento erogato. A livello nazionale un recente nostro studio [6], ha stimato l'impatto sociale ed economico dell'IAP, stratificandolo per classe funzionale (CF).

Questo studio sarà oggetto del presente Capitolo.

Materiali e Metodi

È stato sviluppato un modello di *Cost of Illness* basato su dati provenienti dalla letteratura internazionale e su *real world data*, successivamente validati e integrati da 7 *Key Opinion Leader* (KOL). L'analisi è stata condotta dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e della società, considerando un orizzonte temporale di un anno. L'impatto economico è stato stimato considerando i costi sanitari diretti relativi a trattamento, assistenza specialistica e di laboratorio, accessi in pronto soccorso, ospedalizzazioni e trapianti, i costi diretti non sanitari e i costi indiretti, legati alla perdita di produttività dei pazienti e dei *caregivers* [6].

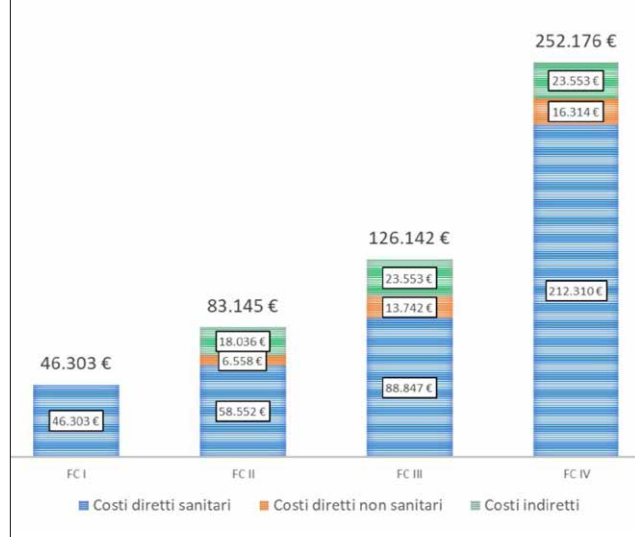
I costi diretti sono stati calcolati moltiplicando il consumo di risorse sanitarie per i rispettivi costi unitari. In particolare, la valorizzazione dei trattamenti farmacologici è stata effettuata considerando i prezzi *ex-factory* al netto degli sconti obbligatori, mentre per le prestazioni specialistiche e ospedaliere sono stati utilizzati i rispettivi tariffari nazionali. I costi diretti non sanitari sono stati desunti dalla letteratura e i costi indiretti sono stati calcolati sulla base della perdita di produttività secondo l'approccio del capitale umano (*human capital approach*) [6].

Fig. 1. Burden economico della IAP: distribuzione per tipologia di costi.

Risultati

Lo studio [6], partendo da una popolazione prevalente di pazienti affetti da IAP compresa tra 2.100 e 3.500 individui, ha ricostruito la distribuzione percentuale per CF, indicando come il 2-5% sia classificato nella CF I, il 28-31% nella CF II, il 53-57% nella CF III e il 7-11% nella CF IV. Sulla base della prevalenza considerata e della distribuzione media per CF, la spesa annuale complessiva per il trattamento e la gestione delle persone con IAP è stata stimata in € 263-438 milioni, di cui il 74% relativo a costi sanitari diretti, il 9% a costi diretti non sanitari e il 17% a costi indiretti (**Fig. 1**).

La stratificazione dei pazienti per CF ha permesso di evidenziare un'associazione diretta con la severità della patologia. Il costo medio annuale per paziente, infatti, è risultato pari a circa € 125.000, ma i costi aumentano progressivamente all'aumentare delle CF, passando da € 46.303 per la classe funzionale I a € 252.176 per la CF IV (**Tab. I**, **Fig. 2**). Per le classi funzionali III e IV, in

Fig. 2. Costi medi per paziente per voce di spesa e classe funzionale.

particolare, gli elevati costi diretti sono risultati legati principalmente alle ospedalizzazioni e all'impatto dei farmaci (prostacicline) utilizzati nei pazienti più gravi.

Conclusioni

Tutti gli studi riportati hanno evidenziato un notevole impatto economico della IAP sui servizi sanitari nazionali e sui sistemi sociali, che risulta direttamente correlato con la gravità della malattia. I nostri risultati suggeriscono come interventi mirati a una presa in carico tempestiva dei pazienti, potrebbero non solo migliorare la gestione dei pazienti, ma anche ridurre l'onere economico per i servizi sanitari e la società, prevenendo la progressione della patologia e le relative complicanze.

Tab. I. Costi sanitari diretti medi per paziente per classe funzionale (CF).

Classe funzionale	N. pazienti	Farmaci	Assistenza specialistica	Ospedalizzazioni e trapianti	Totale
I	105	€ 41.745	€ 3.774	€ 784	€ 46.303
II	1.015	€ 47.071	€ 4.422	€ 7.059	€ 58.552
III	1.995	€ 72.408	€ 7.296	€ 9.143	€ 88.847
IV	385	€ 183.777	€ 8.735	€ 19.798	€ 212.310
Totale	3.500	€ 76.391	€ 6.515	€ 9.460	€ 92.366

ELEMENTI CHIAVE

- Lo studio analizza l'impatto economico e sociale dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) in Italia, una malattia rara ma caratterizzata da elevati costi assistenziali e da un peso crescente per il sistema sanitario. Per stimare tale impatto è stato sviluppato un modello di *Cost of Illness*, costruito a partire da dati di letteratura e real world, e successivamente validato da un panel di esperti clinici. L'analisi è stata condotta sia dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale sia da quella della società, includendo costi sanitari diretti, costi diretti non sanitari e costi indiretti legati alla perdita di produttività di pazienti e caregiver.
- Applicando il modello a una popolazione italiana prevalente stimata tra 2.100 e 3.500 pazienti, lo studio ha ricostruito la distribuzione per classe funzionale, mostrando che oltre la metà dei pazienti si colloca in classe III e una quota significativa in classe IV. L'onere economico complessivo annuale per la gestione dell'IAP in Italia risulta molto elevato, variando tra 263 e 438 milioni di euro. La maggior parte di tale spesa è rappresentata dai costi sanitari diretti, che costituiscono circa i tre quarti del totale, mentre i costi indiretti e i costi non sanitari contribuiscono rispettivamente per il 17% e il 9%.
- L'analisi mette in evidenza una chiara relazione tra gravità clinica e incremento dei costi: stimando un costo medio di circa €125.000 per paziente/anno, se un paziente in classe funzionale I comporta una spesa media di circa 46.000 euro l'anno, questa cresce progressivamente fino a superare i 252.000 euro nei pazienti in classe IV. Le voci di costo che incidono maggiormente nelle classi più severe sono i trattamenti farmacologici avanzati – soprattutto le prostacicline – e le ospedalizzazioni, incluse quelle legate al trapianto.
- Nel complesso, i risultati confermano che l'IAP determina anche in Italia un impatto economico rilevante e crescente con l'avanzare della malattia. Lo studio sottolinea quindi l'importanza di una presa in carico tempestiva e di percorsi di gestione più efficaci, in grado non solo di migliorare gli outcome clinici ma anche di contenere il *burden* economico per il sistema sanitario e la società.

Bibliografia

- [1] Bergot E, De Leotoing L, Bendjenana H, Tournier C, Vainchtock A, Nachbaur G, Humbert M. Hospital burden of pulmonary arterial hypertension in France. *PLoS One* 2019;14:e0221211. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221211>
- [2] Exposto F, Hermans R, Nordgren Å, Taylor L, Sikander Rehman S, Ogley R, Davies E, Yesufu-Udechuku A, Beaudet A. Burden of pulmonary arterial hypertension in England: retrospective HES database analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:1753466621995040. <https://doi.org/10.1177/1753466621995040>.
- [3] Zozaya N, Abdalla F, Casado Moreno I, Crespo-Diz C, Ramírez Gallardo AM, Rueda Soriano J, Alcalá Galán M, Hidalgo-Vega Á. The economic burden of pulmonary arterial hypertension in Spain. *BMC Pulm Med* 2022;22:105. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01906-2>.
- [4] Runheim H, Kjellström B, Beaudet A, Ivarsson B, Husberg M, Pillai N, Levin LÅ, Bernfort L. Societal costs associated with pulmonary arterial hypertension: A study utilizing linked national registries. *Pulm Circ* 2023;13:e12190. <https://doi.org/10.1002/pul2.12190>.
- [5] Gu S, Hu H, Dong H. Systematic Review of the Economic Burden of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacoeconomics* 2016;34:533-50. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0361-0>.
- [6] Paoletti M, Vizza D, D'Alto M, Ghio S, Scelsi L, Badagliacca R, Argiento P, Raineri C, Sciattella P. Economic and Social Burden of Pulmonary Arterial Hypertension in Italy: A Cost-of-Illness Study. *Drugs Real World Outcomes* 2025;12:623-30. <https://doi.org/10.1007/s40801-025-00520-y>.

Ipertensione Arteriosa Polmonare: aspetti clinici, diagnostici e terapeutici

FABRIZIO BERT, GIUSEPPINA LO MORO, GIACOMO SCAIOLI

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una condizione clinica grave e progressiva, caratterizzata da un aumento della pressione nelle arterie polmonari, che può portare a insufficienza cardiaca destra con una conseguente elevata mortalità [1]. La IAP è caratterizzata, dal punto di vista patogenetico, da un rimodellamento vascolare di tipo obliterativo che interessa le arteriole polmonari, con conseguente aumento della resistenza vascolare polmonare e quindi della pressione arteriosa polmonare [2]. La patogenesi della IAP è comunque complessa e coinvolge vari meccanismi patologici, tra cui disfunzione endoteliale, proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e infiammazione [2].

L'incidenza di IAP è stimata, nei paesi industrializzati, in circa sei casi per milione di abitanti, con una prevalenza di 45-50 persone per milione di abitanti [3-5]. L'epidemiologia di questa patologia è cambiata radicalmente negli ultimi due decenni; se in passato veniva considerata una malattia dei giovani e degli adulti di mezza età, soprattutto di genere femminile, dati più recenti provenienti dai paesi industrializzati hanno dimostrato un aumento dell'età dei pazienti con IAP, molti dei quali sono anziani con diverse comorbidità [3].

Il trattamento della IAP è anch'esso complesso e richiede un approccio multidisciplinare, con l'obiettivo di migliorare i sintomi, rallentare la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti [6]. Questo capitolo fornisce una panoramica dettagliata degli aspetti clinici, diagnostici e terapeutici della IAP.

Aspetti clinici

CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

Secondo la suddivisione proposta dalle più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Respiratoria Europea (ERS) pubblicate nel 2022 [7], la IAP è inserita nel **Gruppo 1 della classificazione clinica dell'ipertensione polmonare (IP)**, un ampio e variegato disturbo fisiopatologico che può manifestarsi in diverse condizioni cliniche e associarsi a una varietà di malattie cardiovascolari e respiratorie [7]. La IAP si differenzia da altre tipologie di IP, quali la **IP da cardiopatie del cuore sinistro (gruppo 2)**, la

IP da malattie polmonari e/o ipossiemia (gruppo 3), la **IP associata a ostruzione dell'arteria polmonare (ipertensione polmonare cronica trombo-embolica, gruppo 4)** e la **IP con meccanismi multifattoriali o indeterminati (gruppo 5)**, che include condizioni come malattie ematologiche, sistemiche, metaboliche e altre condizioni rare in cui la causa della IP è complessa o non ben definita [8].

A sua volta la IAP può essere suddivisa in ulteriori sottogruppi, tra i quali si trovano:

1. **Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH)**: la forma più comune di IAP, di eziologia sconosciuta, caratterizzata da una progressione rapida e un decorso clinico sfavorevole.
2. **Ipertensione arteriosa polmonare ereditabile (HPAH)**: forma genetica di IAP, associata a mutazioni in geni come BMPR2, ALK1, ENG e altri, trasmessi con modalità autosomica dominante [9].
3. **Ipertensione arteriosa polmonare indotta da farmaci o tossine**: causata dall'esposizione a specifici farmaci o tossine, tra cui anoressizzanti e anfetamine. Ad oggi questa categoria di IAP è più comunemente associata all'assunzione di metanfetamine e alla terapia con interferone o con alcuni inibitori della tirosinasi [10-12].
4. **Ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo**: la IAP è una complicanza vascolare di alcune patologie del tessuto connettivo, in particolare la Sclerosi Sistemica (SSc) [13, 14], il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) [15, 16], la Malattia Mista del tessuto connettivo (*Mixed Connective Tissue Disease* – MCTD) [17]. Anche la dermatomiosite e la sindrome di Sjögren, seppur più raramente, possono complicarsi con IAP [18, 19]. Questa tipologia di IAP colpisce soprattutto pazienti adulti di sesso femminile [20].
5. **Ipertensione arteriosa polmonare associata a infezione da HIV**: la IAP rappresenta una complicanza dell'infezione da HIV [21], spesso con prognosi sfavorevole se non trattata. Il meccanismo patogenetico che sottende la correlazione tra infezione da HIV e IAP non è ancora del tutto chiarito, ma sembra sia coinvolto il meccanismo dell'infiammazione [22].
6. **Ipertensione arteriosa polmonare associata a ipertensione portale**: la IAP è osservata in associazione con cirrosi epatica e ipertensione portale, spesso in pazienti con epatopatia cronica avanzata [23].
7. **Ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite**: diverse cardiopatie congenite

possono portare a IAP [24]. La IAP associata a cardiopatie congenite si verifica in presenza di lesioni con *shunt* sinistro-destro e presenta quattro profili clinici ed emodinamici: a) Sindrome di Eisenmenger; b) Difetti non riparati con *shunt* predominante sinistro-destro; c) pazienti con piccoli *shunt*, con un decorso simile a quello della IAP idiopatica e prognosi sfavorevole; d) IAP persistente o ricorrente dopo la riparazione chirurgica [24].

8. **Ipertensione arteriosa polmonare associata a schistosomiasi:** la schistosomiasi rappresenta una delle cause principali di IAP, soprattutto nelle zone in cui questa patologia è endemica (alcune regioni dell'America del Sud, dell'Asia e dell'Africa). La IAP è presumibilmente provocata da una reazione infiammatoria e fibrotica a livello delle arterie polmonari in risposta all'infezione da *Schistosoma* [25].
9. **Ipertensione arteriosa polmonare con segni di coinvolgimento venoso/capillare (malattia veno-occlusiva polmonare – MVOP, ed emangiomatosi capillare polmonare – PCH).** Questo sottogruppo di IAP presenta un coinvolgimento anche delle vene settali e delle venule pre-settali, caratterizzato da un rimodellamento fibroso dell'intima, che può talvolta progredire fino a un'ostruzione completa del lume, accompagnata da ectasia e proliferazione capillare incontrollata [7]. Secondo alcuni recenti studi, la percentuale di pazienti con IAP idiopatica che rispettano i criteri per "ipertensione arteriosa polmonare con segni di interessamento venoso/capillare" è di circa il 10%, con una maggiore incidenza/prevalenza nel genere maschile ed una probabile trasmissione genetica di tipo recessivo [26, 27].
10. **Ipertensione polmonare in età pediatrica:** questo sottogruppo, pur avendo alcune caratteristiche in comune con la malattia dell'adulto, si differenzia sotto alcuni aspetti, come l'epidemiologia, le cause, la genetica, l'approccio diagnostico e terapeutico che varia con l'età, e il monitoraggio della patologia. [7].

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia della IAP è complessa e multifattoriale. La malattia è caratterizzata da un rimodellamento vascolare progressivo che interessa principalmente le piccole arteriole polmonari. Questo processo comporta proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, disfunzione endoteliale, formazione di trombi in situ e fibrosi [28, 29]. La conseguenza è un aumento delle resistenze vascolari polmonari, con conseguente aumento della pressione arteriosa polmonare e ipertrofia del ventricolo destro. Un elemento chiave della patogenesi della IAP è la disfunzione endoteliale, che comporta uno squilibrio tra sostanze vasodilatatrici (come ossido nitrico e prostaciline) e vasocostrittrici (come endotelina-1 e trombassano A2) [27]. Questo si accompagna ad una proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, mediata da varie vie di segnalazione, inclusa quella del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e del fattore di crescita trasformante-beta (TGF- β) [30]. Inoltre, l'infiammazione gioca un ruolo critico, con l'in-

filtrazione di cellule infiammatorie e la produzione di citochine pro-infiammatorie che contribuiscono al rimodellamento vascolare [31].

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica della IAP è insidiosa, con sintomi aspecifici che spesso ritardano la diagnosi [32]. I pazienti possono presentare dispnea progressiva, affaticamento, dolore toracico, sincope e cianosi [33]. I segni clinici di scompenso del ventricolo destro, come edema periferico, ascite ed epatomegalia, compaiono nelle fasi più avanzate della malattia. Alcune specifiche forme di IAP possono mostrare sintomi e segni particolari: nella IAP con segni di interessamento venoso/capillare si possono rilevare crepitazioni bibasali all'auscultazione polmonare e segni di ippocratismo digitale [27]. La progressione della malattia varia notevolmente tra i pazienti, con alcune forme che evolvono rapidamente verso l'insufficienza cardiaca destra e altre che presentano una progressione più lenta. La sopravvivenza media dei pazienti varia sulla base delle caratteristiche cliniche e di gravità della patologia, ma la mortalità rimane elevata [7, 34, 35].

Diagnostica

La diagnosi di Ipertensione Polmonare e conseguentemente di IAP richiede un approccio multidisciplinare che integra esami clinici, test di laboratorio, *imaging* e procedure invasive [7]. I test di "prima linea" per la Ipertensione Polmonare comprendono, innanzitutto, un **elettrocardiogramma (ECG)**. Alcune anomalie (es. deviazione assiale destra) individuate da questa metodica strumentale possono infatti essere suggestive di ipertensione polmonare (**Tab. I**) [36]. Un ECG nella norma non consente comunque di escludere una diagnosi di Ipertensione Polmonare; tuttavia, un ECG nella norma associato a valori normali di biomarcatori (vedasi paragrafi successivi) è associato ad una bassa probabilità di IP [36].

Tab. I. Alterazioni elettrocardiografiche nei pazienti con Ipertensione Polmonare. Tratta e adattata da "Linee guida ESC/ERS 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare." [7]

Tipiche alterazioni elettrocardiografiche nell'ipertensione polmonare
P polmonare (onda P > 0,25 mV nella derivazione II)
Deviazione assiale destra o sagittale (asse del QRS > 90° o non determinabile)
Ipertrofia ventricolare destra (R/S > 1, con R > 0.5 mV in V1; R in V1 + S > 1 mV in V5)
Blocco di branca destra – completo o incompleto (con pattern qR o rSR in V1)
Pattern di strain ventricolare destro (sottoslivellamento del tratto ST/inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre V1-V4 e nelle derivazioni inferiori II, III, aVF)
QTc (intervallo QT corretto) prolungato (aspecifico). Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, è possibile rilevare un prolungamento del QTc, anche se aspecifico, che potrebbe indicare una disfunzione del ventricolo destro e un ritardo nella ripolarizzazione ventricolare, rappresentando un fattore predittivo indipendente di mortalità.

Tab. II. Segni radiografici di ipertensione polmonare e alterazioni concomitanti. Tratta e adattata da "Linee guida ESC/ERS 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare" [7].

Segni di IP e alterazioni concomitanti	Segni di malattia del cuore sinistro/ congestione polmonare	Segni di malattia polmonare
Dilatazione delle camere di destra	Opacità a distribuzione centrolobulare	Appiattimento diaframmatico (BPCO/ enfisema)
Dilatazione dell'arteria polmonare (compresa la dilatazione aneurismatica)	Ispessimento dei setti interlobulari (strie B di Kerley)	Iperlucenza (BPCO, enfisema)
Vasi periferici con aspetto "ad albero potato"	Versamento pleurico	Perdita di volume polmonare (fibrosi polmonare)
Ombra cardiaca a "bottiglia d'acqua"	Dilatazione dell'atrio sinistro ("slargamento della carena"); Dilatazione del ventricolo sinistro	Opacità reticolare (fibrosi polmonare)

Analisi di prima linea devono comprendere anche **esami ematochimici** [37]. In particolare, per la diagnosi di IAP è raccomandato eseguire test ematochimici di *routine*, compreso emocromo, elettroliti sierici, esami laboratoristici per valutare la funzionalità renale ed epatica, acido urico, sideremia e peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP), che sono indicatori prognostici utili, correlati alla gravità della malattia e alla risposta al trattamento. Altri test utili da eseguire sono quelli per valutare positività a HIV e/o epatiti virali, oltre a test immunologici quali anticorpi antinucleo, anticentromero, anti-Ro, e dosaggio degli ormoni tiroidei (in quanto la IAP può essere associata a patologie tiroidee) [38].

Tra le metodiche diagnostiche rientra anche la **radiografia del torace**: alcuni segni radiografici peculiari, quali una particolare configurazione dell'ombra cardiaca dovuta a dilatazione del cuore destro, possono far sospettare una IP (Tab. II). Tuttavia, anche in questo caso, una radiografia normale non consente di escludere una diagnosi di ipertensione polmonare [39]. Anche una **Tomografia Computerizzata (TC) del torace e angio-TC del torace** è utile per identificare le possibili cause di IP in pazienti con dispnea di origine sconosciuta o con sospetta o confermata IP [40]. I segni alla TC che possono indicare la presenza di IP includono un rapporto tra arteria polmonare e aorta superiore o uguale a 1, la dilatazione delle arterie polmonari, e l'ingrandimento delle cavità cardiache destre. Inoltre, la TC può rilevare segni tipici di malattia polmonare parenchimale, come ispessimento dei setti interlobulari, opacità a vetro smerigliato con distribuzione centrolobulare, e linfadenopatia, aiutando così a determinare la causa della IP e ad escludere la IAP [7]. L'Angio-TC, invece, è impiegata per individuare segni diretti e indiretti di ipertensione polmonare cronica tromboembolica, che possano anche in questo caso escludere la IAP [39].

Il **cateterismo cardiaco destro** rappresenta il metodo diagnostico di riferimento per la misurazione della pressione arteriosa polmonare media, della pressione capillare polmonare e delle resistenze vascolari [1, 7, 41]. Questo esame è essenziale per confermare la presenza di IAP e per differenziarla da altre forme di IP. Il cateterismo cardiaco destro è utile anche per la valutazione emodinamica dei pazienti in lista per trapianto cardiaco o polmonare e per l'analisi di *shunt* cardiaci congeniti. Una valutazione completa richiede la misurazione o il calcolo di tutte le variabili pertinenti [42] (Tabb. III, IV). Il **cateterismo cardiaco destro** può

Tab. III. Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare. Tratta e adattata da "Linee guida ESC/ERS 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare" [7].

Definizione	Caratteristiche emodinamiche
IP	PAPm > 20 mmHg
IP pre-capillare	PAPm > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
IP post-capillare isolata (IpcPH)	PAPm > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
IP combinata pre- e post-capillare (CpcPH)	PAPm > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg RVP > 2 UW
IP da sforzo	Pendenza PAPm/PC > 3 mmHg/l/min tra condizioni di riposo e sotto sforzo

IP: ipertensione polmonare; PAPm: pressione arteriosa polmonare media; PAWP: pressione di incuneamento capillare polmonare; PC: portata cardiaca; RVP: resistenze vascolari polmonari; UW: unità Wood.

Tab. IV. Misurazioni emodinamiche che possono essere ottenute mediante cateterismo cardiaco destro. Tratta e adattata da "Linee guida ESC/ERS 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare" [7].

Variabili misurate	Valori normali
Pressione atriale destra (PAD) media	2-6 mmHg
Pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs)	15-30 mmHg
Pressione arteriosa polmonare diastolica (PAPd)	4-12 mmHg
Pressione arteriosa polmonare media (PAPm)	8-20 mmHg
Pressione di incuneamento capillare polmonare (PAWP)	≤15 mmHg
Portata cardiaca (PC)	4-8 l/min
Saturazione venosa mista di ossigeno (SvO2)	65-80%
Saturazione arteriosa di ossigeno (SaO2)	95-100%
Pressione arteriosa sistemica	120/80 mmHg
Parametri calcolati	Valori normali
Resistenze vascolari polmonari (RVP)*	0,3-2,0 UW
Resistenze vascolari polmonari indicizzate (RVPI)	3,3-3,5 UW*m ²
Resistenze polmonari totali (RPT)**	<3 UW
Indice cardiaco (IC)	2,5-4,0 l/min/m ²
Città sistolica (SV)	60-100 ml
Città sistolica indicizzata (SVI)	33-47 ml/m ²
Compliance dell'arteria polmonare (PAC)***	>2,3 ml/mmHg

UW: unità wood. * RVP = PAPm-PAPW/PC. ** RPT = PAPm/PC. *** PAC = SV(PAPs-PAPd).

essere effettuato anche **durante l'esercizio fisico** per valutare pazienti con dispnea inspiegata ma emodinamica normale a riposo, al fine di identificare la malattia in stadi precoci [43]. Questo test sotto sforzo può fornire dati importanti sulla prognosi e sulla funzionalità nei pazienti a rischio di IAP. Per massimizzare la raccolta di informazioni diagnostiche, il cateterismo durante sforzo può essere combinato con il test da sforzo cardiopolmonare (CPET - descritto successivamente). I parametri chiave da monitorare a ogni livello di esercizio includono la pressione arteriosa polmonare media (PAPm), sistolica (PAPs), diastolica (PAPd), la pressione di incuneamento capillare (PAWP), la pressione capillare (PC), la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistemica. Inoltre, la pressione arteriosa diastolica (PAD), la saturazione venosa mista di ossigeno (SvO_2) e la saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2) devono essere misurate almeno a riposo e al picco di esercizio. È necessario calcolare, per ogni livello di esercizio, le resistenze vascolari polmonari (RVP), l'indice cardiaco e la differenza artero-venosa di ossigeno al picco di esercizio, oltre ai rapporti PAPm/PC e PAWP/PC [7, 44]. Per definire la IP dal punto di vista emodinamico, occorre rilevare valori di PAPm > 20 mmHg a riposo. A questo valore occorre aggiungere i valori di RVP e PAWP per distinguere una ipertensione polmonare precapillare da una post capillare o pre e post capillare. La distinzione viene effettuata sulla base dei valori indicati in **Tabella III**. Nello specifico, il profilo emodinamico dei pazienti con IAP è caratterizzato da IP pre-capillare non spiegabile con altre condizioni cliniche (ad esempio Ipertensione Polmonare Cronica Trombo-Embolica o IP associata a patologie polmonari). Occorre comunque sottolineare come tutti i gruppi di IP (compresa la IAP) possano comprendere entrambe le componenti pre e post capillare; pertanto la classificazione primaria deve basarsi sulla causa predominante che si ritiene sia responsabile dell'incremento della pressione polmonare [7].

Durante il cateterismo cardiaco destro può essere effettuato anche il **test di vasoreattività polmonare**. Questo test consente di identificare pazienti con IAP che potrebbero beneficiare del trattamento con calcio-antagonisti ad alte dosi (vedasi paragrafo "terapia") [45], ed è indicato esclusivamente nei soggetti con IAP idiopatica, ereditaria, o associata all'assunzione di farmaci [7].

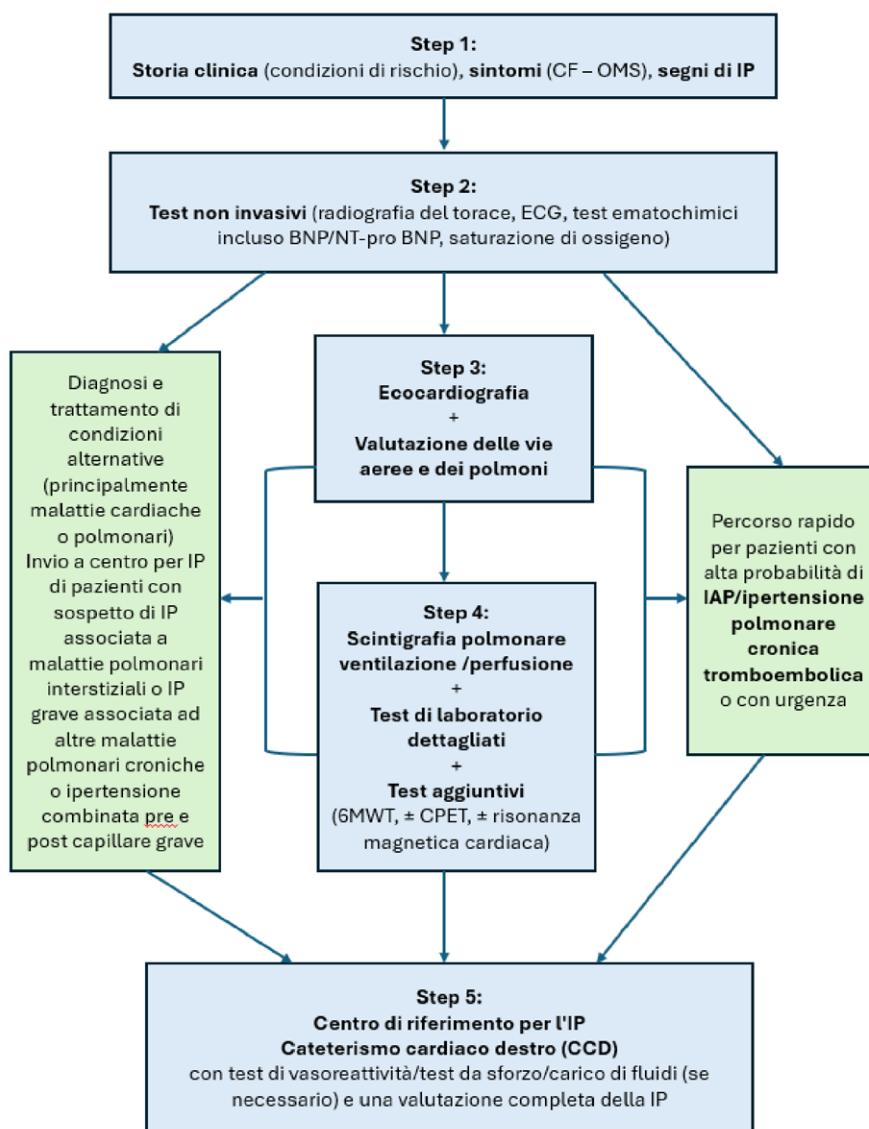
I test di funzionalità polmonare (spirometria, pletismografia corporea, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio) e l'emogasanalisi consentono di discriminare i diversi gruppi di IP, individuare eventuali comorbidità e determinare, in ultima analisi, la severità della malattia; nei pazienti con sospetta IP è necessario eseguire in particolare una spirometria, una pletismografia corporea, un test della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e un'emogasanalisi [43]. Nei pazienti affetti da IAP i test di funzionalità polmonare risultano solitamente normali o mostrano solo lievi anomalie restrittive e/o ostruttive, fatta eccezione per i casi di IAP associata a cardiopatie congenite, dove tali test rivelano alterazioni più significative. Nella IAP legata a sclerosi sistemica o a malattie venose

occlusive polmonari, si osserva frequentemente una riduzione marcata della DLCO. La pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso (PaO_2) è di solito normale o lievemente ridotta; una diminuzione della PaO_2 può verificarsi in alcune condizioni cliniche, come pervietà del forame ovale, malattia epatica o altre anomalie con *shunt* destro-sinistro. Nella IAP, valori ridotti di pressione parziale di anidride carbonica ($PaCO_2$) sono frequenti e spesso correlati a una prognosi meno favorevole [46]. La **scintigrafia polmonare ventilatoria-perfusoria** è indicata allo scopo di escludere o rilevare la presenza di segni di Ipertensione Polmonare Cronica Trombo-Embolica, consentendo di identificare difetti di perfusione polmonare [47]. Nei pazienti con IAP, questo esame tipicamente appare normale, con un *pattern* "a chiazze" e senza i classici difetti di perfusione che si osservano in condizioni come l'embolia polmonare o l'ipertensione polmonare cronica trombo-embolica. Difetti di perfusione che non si accompagnano a corrispondenti anomalie ventilatorie sono riportati nel 7-10% dei casi di malattia venosa occlusiva polmonare, emangiomasiosi capillare polmonare o IAP [48, 49]. La presenza di accumulo dell'agente di perfusione in organi extrapolmonari può indicare la presenza di *shunt* destro-sinistro, sindrome epatopolmonare o malformazioni artero-venose a livello polmonare [50].

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) è una analisi strumentale utile per analizzare i meccanismi fisiopatologici che causano intolleranza all'esercizio fisico [51]. Nei pazienti con IAP, il CPET evidenzia un quadro caratteristico, con una ridotta pressione parziale di anidride carbonica a fine espirazione ($PETCO_2$), un rapporto tra ventilazione al minuto e produzione di anidride carbonica (VE/VCO_2) elevato, un polso di ossigeno ridotto e un consumo di ossigeno di picco (VO_2 di picco) inferiore alla norma. In pazienti a rischio di IAP, come quelli con sclerosi sistemica, il rilevamento di un VO_2 di picco normale può aiutare a escludere la diagnosi di IAP [52]. **Altri test diagnostici utili per un corretto inquadramento diagnostico della IAP sono [7]:**

- **Carico di fluidi:** questo test è particolarmente utile per altre forme di ipertensione polmonare (non IAP), poiché può rivelare una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro in pazienti con una pressione di incuneamento capillare polmonare (PAWP) pari o inferiore a 15 mmHg ma con caratteristiche cliniche suggestive di una disfunzione cardiaca sinistra. Al contrario, sono disponibili dati limitati riguardo alla risposta emodinamica al carico di fluidi nei pazienti affetti da IAP [53].
- **Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC):** fornisce una valutazione dettagliata della struttura e della funzione del cuore destro e dei grandi vasi [54]. Può essere utile per rilevare primi segni di IP e nella diagnosi di cardiopatie congenite [55, 56].
- **Ecografia addominale per ricercare epatopatie e/o segni di ipertensione portale:** un'ecografia addominale dovrebbe essere inclusa nel percorso diagnostico completo dei pazienti con nuova diagnosi di IP, specialmente quando si sospetta una patologia

Fig. 1. Algoritmo diagnostico dei pazienti con sospetta IP. Tradotta e adattata da Kovacs et al., "Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension" [43].



epatica [7]. Questo esame è fondamentale per individuare la possibile presenza di malattie epatiche, ipertensione portale o *shunt* porto-cavali [57].

- **Test genetici:** in alcune forme di IAP – come quelle idiopatica, ereditaria, associata a malattia venosa occlusiva polmonare (MPOV) o emangiomatosi capillare polmonare (PCH), e legata all'uso di farmaci anoressizzanti – sono state individuate mutazioni genetiche che contribuiscono allo sviluppo della malattia [58]. È importante che tutti i pazienti affetti da queste condizioni siano informati sulla possibile origine genetica della patologia e del fatto che i loro familiari potrebbero essere portatori di mutazioni che aumentano il rischio di sviluppare IAP, rendendo quindi necessario uno screening genetico e una diagnosi precoce. Anche se non si procede con test genetici, i familiari dovrebbero essere resi edotti riguardo i sintomi e segnali di IAP, al fine di una diagnosi tempestiva e appropriata [7]. Occorre tuttavia

sottolineare che le mutazioni genetiche responsabili di IAP possono essere associate a una varietà di caratteristiche sindromiche e a un'ampia eterogeneità fenotipica, rendendo complessa la diagnosi. Inoltre, con l'identificazione continua di nuovi geni legati alla IAP, diventerà sempre più complicato effettuare un test genetico completo per ogni paziente [58]. Se un familiare risulta negativo a un test genetico specifico per una mutazione nota all'interno della famiglia, il suo rischio di sviluppare IAP è simile a quello della popolazione generale [58].

ALGORITMO DIAGNOSTICO

L'algoritmo per la diagnosi di IAP prevede innanzitutto la diagnosi di IP, e conseguentemente l'identificazione della specifica tipologia di IP (**Fig. 1, Tab. V**). La maggior parte dei pazienti che si sottopongono a una valutazione diagnostica per la IP presenta sintomi di dispnea,

Tab. V. Caratteristiche peculiari della IAP. Tratta da Linee guida ESC/ERS 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare [7].

Caratteristica della IAP	Descrizione
Caratteristiche cliniche	Colpisce prevalentemente le donne, spesso in età più giovane rispetto ad altre forme di IP. La manifestazione clinica può variare a seconda delle condizioni associate e del fenotipo (come descritto precedentemente)
Necessità di ossigenoterapia	Raramente necessaria, eccetto nei casi con significativa riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) o con shunt destro-sinistro
Radiografia del torace	Può mostrare ingrandimento dell'atrio destro, del ventricolo destro e dell'arteria polmonare, con vasi periferici che appaiono "ad albero potato"
Test di funzionalità polmonare / Spirometria	Generalmente normali o solo lievemente alterati
DLCO	Tipicamente normale o lievemente/moderatamente ridotta, eccetto in alcune forme specifiche di IAP dove la riduzione è più marcata
Ecocardiografia	Rivela segni di IP come elevata pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs), dilatazione dell'atrio e del ventricolo destro. Può anche identificare eventuali difetti cardiaci congeniti
Scintigrafia polmonare	Generalmente normale o priva di mismatch significativo
Tomografia computerizzata (TC) del torace	Può mostrare segni di IP o malattia veno-occlusiva polmonare (MOVP)
Test da sforzo cardiopolmonare	Mostra una pendenza elevata della curva del rapporto ventilazione/minuto e produzione di anidride carbonica (VE/VCO ₂ slope), una bassa pressione parziale dell'end-tidal CO ₂ (PETCO ₂), che aumenta durante l'esercizio, e ventilazione oscillatoria durante l'esercizio (EOV)
Cateterismo cardiaco destro	Conferma la presenza di IP pre-capillare

intolleranza all'esercizio fisico e/o segni clinici di insufficienza cardiaca destra. In questi casi, il medico effettua una approfondita anamnesi fisiologica, familiare e patologica prossima e remota [7].

È fondamentale in questa occasione porre particolare attenzione ai fattori di rischio presenti nella storia clinica del paziente correlati alla IP, come malattie del tessuto connettivo, ipertensione portale, disturbi cardiaci congeniti, cardiopatie sinistre, malattie polmonari, patologie tromboemboliche, HIV, e uso di droghe [7]. Fondamentale è anche l'esecuzione di un completo esame obiettivo, individuando eventuali segni descritti nel paragrafo "aspetti clinici". È importante in questa fase eseguire anche una serie di test per valutare sia la funzione cardiaca che quella polmonare. Per la diagnosi di IP e IAP si consiglia infatti un approccio diagnostico graduale, partendo da test non invasivi, seguiti da metodi diagnostici più complessi. Tra i primi vi sono l'ECG, la radiografia del torace, la misurazione della saturazione di O₂ ed esami ematochimici quali esami biochimici, ematici e immunologici di *routine* e test per infezione da HIV e test di

funzionalità tiroidea, per identificare eventuali condizioni associate, BNP e NT-proBNP [59]. L'ecocardiografia riveste un ruolo centrale ed è raccomandata come esame diagnostico non invasivo di prima scelta per i pazienti con sospetto di IP [60, 61]. Sulla base del risultato dell'ecocardiografia e della probabilità di IP rilevata, è possibile considerare ulteriori esami in base al contesto clinico specifico, quali ad esempio il cateterismo cardiaco destro. La decisione riguardo all'esecuzione di questa metodica dovrebbe essere presa dopo aver considerato attentamente tutte le informazioni cliniche disponibili. Generalmente, il cateterismo cardiaco destro dovrebbe essere eseguito se si prevede di ottenere informazioni clinicamente significative e/o se vi possano essere conseguenze terapeutiche. Ciò si verifica più frequentemente quando la probabilità di IP è alta, o intermedia in pazienti che presentano fattori di rischio o condizioni associate per IAP o ipertensione polmonare cronica trombo-embolica [7]. Ulteriori indagini suggerite in seguito all'ecocardiografia includono l'emogasanalisi, la spirometria con misurazione della diffusione del monossido di carbonio (DLCO), l'*imaging* (preferibilmente la tomografia computerizzata del torace) e la pletismografia corporea [7]. I pazienti con IAP solitamente presentano una pressione parziale dell'ossigeno normale o leggermente ridotta. Riduzioni più gravi dovrebbero far sospettare un'ostruzione significativa del flusso aereo, una malattia parenchimale polmonare, uno *shunt* destro-sinistro, una malattia veno-occlusiva polmonare o una malattia epatica. La pressione parziale dell'anidride carbonica arteriosa è tipicamente normale o diminuita nella IAP a causa dell'iperventilazione alveolare [46]. Anomalie più gravi suggeriscono la presenza di una significativa malattia delle vie aeree o del parenchima polmonare. Un basso valore di DLCO (<40% del predetto) nei pazienti con ipertensione polmonare è frequentemente associato a una malattia parenchimale polmonare o a malattia veno-occlusiva polmonare [62].

Una TC del torace fornisce più informazioni sull'ipertensione polmonare e sulle potenziali malattie polmonari sottostanti o condizioni specifiche, rispetto alla semplice radiografia [40]. Segni di ipertensione polmonare alla TC del torace includono un diametro aumentato dell'arteria polmonare e il suo rapporto con l'aorta, oltre all'ingrandimento delle camere del cuore destro [40]. L'angiografia polmonare TC è principalmente utilizzata per rilevare segni diretti e indiretti di malattia tromboembolica polmonare cronica, inclusi difetti di riempimento, o bande nelle arterie polmonari. Negli ultimi anni, nuovi algoritmi automatizzati hanno contribuito significativamente ad aumentare l'utilità clinica della TC del torace. L'intelligenza artificiale è già stata implementata con successo in studi pilota e probabilmente aumenterà l'accuratezza diagnostica dell'ipertensione polmonare nei prossimi anni [63, 64].

Una scintigrafia ventilazione/perfusione (V/Q) può essere eseguita per escludere una malattia tromboembolica significativa [65]. L'ecografia addominale è raccomandata per la valutazione di una eventuale ipertensione portale [57]. Se la probabilità di IP è intermedia o alta, o

se già dall'inizio del percorso diagnostico sono presenti segni d'allerta o di sospetta IAP occorre inviare subito il paziente presso un centro specialistico, in cui verranno effettuate valutazioni invasive [7].

Nonostante l'introduzione di terapie specifiche per la IAP, il tempo medio tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi di IP rimane superiore a due anni [7, 66]. Di conseguenza, la maggior parte dei pazienti riceve la diagnosi di IAP quando la malattia è in fase avanzata [32]. Ridurre questo intervallo di tempo potrebbe diminuire il disagio per i pazienti, ridurre l'uso delle risorse sanitarie e permettere di iniziare il trattamento in una fase più precoce, quando le terapie possono risultare più efficaci. Per facilitare una diagnosi precoce, le più recenti linee guida ESC/ERS suggeriscono un approccio strutturato che prevede [7, 67]: lo screening dei soggetti asintomatici ad alto rischio (con condizioni che comportano una prevalenza elevata della malattia, o per i quali una diagnosi tempestiva influenzerebbe significativamente l'approccio terapeutico), inclusi i pazienti con sclerosi sistemica (prevalenza: 5-19%), i portatori di mutazioni del gene *BMPR2* (14-42%) [68], i familiari di primo grado di pazienti con IAP ereditaria (H-IAP) e i pazienti in lista per trapianto di fegato (2-9%) [58, 69]; l'identificazione precoce dei pazienti sintomatici a rischio con condizioni come ipertensione portale, infezione da HIV (0,5%), e connettiviti diverse dalla sclerosi sistemica (CTD non-SSc) [70, 71], dove i tassi di prevalenza più bassi non giustificano lo screening in assenza di sintomi; e l'implementazione di strategie a livello di popolazione per promuovere la diagnosi precoce nelle strutture cliniche dedicate al trattamento della dispnea, o per i pazienti identificati come a rischio in base al loro comportamento sanitario o a precedenti esami [7]. Lo screening implica l'applicazione sistematica di uno o più test per identificare i soggetti a rischio che sono asintomatici. Gli strumenti di screening per la IP sono stati descritti nel paragrafo relativo alla diagnosi di IAP, ed includono quindi la misurazione dei biomarcatori sierici (NT proBNP), l'ECG, l'ecocardiografia (con particolare attenzione alla pressione arteriosa polmonare sistolica, sia a riposo che sotto sforzo), i test di funzionalità polmonare, e il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) [7, 51].

Nei pazienti con SSc, la prevalenza di IAP varia tra il 5% e il 20% circa, con un'incidenza annuale compresa tra lo 0,5% e l'1,5% circa [71-75]. Pertanto, in questi pazienti lo screening per IAP diventa ancor più fondamentale [70]. L'importanza clinica dell'identificazione precoce della IAP nei pazienti con SSc è stata dimostrata da un programma di screening che ha evidenziato una compromissione emodinamica meno grave e una migliore sopravvivenza nei pazienti sottoposti a screening rispetto a una coorte contemporanea non sottoposta a tale procedura [76]. Ciò fornisce un forte razionale per implementare lo screening della IAP nei pazienti con SSc [70, 71]. Tuttavia, né l'ecocardiografia né altri singoli test sono sufficientemente accurati per identificare la presenza di IAP se eseguiti singolarmente. Per selezionare i pazienti con SSc da sottoporre a cateterismo cardiaco destro (CCdx), sono stati sviluppati algoritmi

di screening che combinano caratteristiche cliniche, esami ecocardiografici, test di funzionalità polmonare (PFT) e livelli di NT-proBNP, come quelli del DETECT o dell'*Australian Scleroderma Interest Group* (ASIG) [77-79]. Questi approcci multimodali hanno dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'utilizzo isolato dell'ecocardiografia, dei livelli di NT-proBNP o dei PFT, consentendo di evitare il CCdx quando non necessario e di identificare i pazienti con una PAPm di 21-24 mmHg [7]. Per quanto riguarda i pazienti con altre malattie del tessuto connettivo quali LES, dermatomiosite e sindrome di Sjogren, in assenza di sintomi che possano far ipotizzare una IAP, non sono indicati screening [7].

Anche i pazienti con ipertensione portale potrebbero beneficiare di una diagnosi precoce di IAP. Una piccola ma rilevante percentuale di pazienti con malattia epatica e ipertensione portale sviluppa ipertensione polmonare post-epatica (PoPH), o ipertensione porto-polmonare, condizione che potrebbe complicare l'eventuale esecuzione di *shunt* porto-sistemico transgiugulare o il trapianto di fegato. Per questi pazienti è pertanto consigliabile eseguire uno screening ecocardiografico per la IAP anche in assenza di sintomi; in particolare, secondo le linee guida dell'*International Liver Transplant Society*, nei pazienti candidati a trapianto di fegato è raccomandato effettuare uno screening per IAP con cadenza annuale, sebbene l'intervallo ottimale per tale screening debba ancora essere chiaramente definito [80, 81]. L'ecocardiografia transtoracica risulta essere lo strumento di screening migliore per questa tipologia di pazienti [82].

Un'ulteriore categoria di pazienti per cui lo screening potrebbe essere particolarmente indicato è rappresentata dai portatori di mutazioni genetiche. Tra i numerosi geni associati alla IAP, la letteratura si concentra principalmente sui portatori della mutazione del gene *BMPR2*, i quali hanno un rischio del 20% di sviluppare IAP nel corso della vita, maggiore nei soggetti di sesso femminile (42%) rispetto a quelli di sesso maschile (14%). Attualmente, non esiste una strategia di screening universalmente accettata per valutare la IAP nei portatori di mutazioni del gene *BMPR2* [7, 58, 68]. Tuttavia le più recenti linee guida sull'argomento consigliano uno screening ecocardiografico annuale per i familiari asintomatici che risultano positivi al test per le mutazioni genetiche responsabili della IAP [7].

Riguardo ulteriori sottogruppi di IAP, occorre sottolineare come i pazienti con HIV non necessitino di screening per IAP [7], mentre neonati pretermine con displasia broncopolmonare devono essere sottoposti a screening per la IP, in quanto la IP ha un'elevata prevalenza in questa popolazione e un forte impatto sull'*outcome* [83].

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON IAP

I pazienti con diagnosi di IAP devono essere periodicamente monitorati per evidenziare eventuali progressioni della condizione clinica. Nel follow-up della IAP, e anche nella valutazione del rischio e della severità della malattia in fase post diagnostica, i parametri clinici da

tenere in considerazione sono eventuali episodi di dolore toracico, la presenza di altri sintomi e segni quali emottisi, sincopi, aritmie e segni di scompenso cardiaco destro, oltre a variazioni della CF-OMS, la Classificazione Funzionale (CF) definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dei pazienti con ipertensione polmonare [7]. Questa classificazione si compone di quattro *items* (CF-OMS I, II, III, IV):

- **CF-OMS I:** pazienti con IP che non presentano limitazioni significative nell'attività fisica. L'attività quotidiana non provoca dispnea, astenia, dolore toracico o pre-sincope;
- **CF-OMS II:** pazienti con IP che manifestano una lieve restrizione dell'attività fisica. Restano asintomatici a riposo ma l'attività fisica normale può causare dispnea, astenia, dolore toracico o pre-sincope;
- **CF-OMS III:** pazienti con IP che mostrano una significativa limitazione dell'attività fisica. Restano asintomatici a riposo ma un'attività fisica minore del consueto può provocare dispnea, astenia, dolore toracico e pre-sincope;
- **CF-OMS IV:** pazienti con IP incapaci di svolgere qualsiasi attività fisica senza sintomi. Questi pazienti presentano segni di scompenso cardiaco destro e possono avvertire dispnea e/o astenia anche a riposo. I sintomi peggiorano con qualsiasi forma di esercizio fisico.

Tale classificazione è uno dei principali indicatori di sopravvivenza dei pazienti con IAP e il suo peggioramento nel tempo è un segnale critico di progressione della malattia, che richiede ulteriori indagini per identificare le cause del deterioramento clinico [7] [84].

Oltre ai parametri clinici sopramenzionati, l'*imaging* cardiaco è in grado di fornire dati fondamentali per il *follow-up* del paziente con IAP. L'ecocardiografia rappresenta sicuramente l'esame di prima scelta. Alcuni parametri ecografici sono in grado di discriminare tra un maggiore o minore rischio di eventi avversi nei pazienti con IAP [7, 85]. Tra questi non rientra la PAP a riposo, non utile a fini prognostici in quanto un suo valore elevato non è associato in modo univoco ad una progressione infausta della IAP, ed un suo valore ridotto non indica necessariamente una situazione di miglioramento della patologia [86]. Oltre all'ecocardiografia, un esame facilmente eseguibile e di alto valore nel *follow-up* dei pazienti con IAP è la risonanza magnetica cardiaca. Questo esame è in grado di stimare efficacemente il volume del ventricolo destro, oltre ai valori della Frazione di Eiezione Ventricolare Destra (FEVd) e della gittata sistolica, determinanti prognostici importanti di IAP [54, 87]. I valori dei parametri della Risonanza Magnetica Cardiaca sono riportati in **Tabella VI**.

Il cateterismo cardiaco destro è un esame più invasivo ma che fornisce parametri utili per una corretta stratificazione del rischio nei pazienti con IAP [84]. Questi parametri comprendono la PAD, la RVP, l'indice cardiaco, la SvO₂ e la SVI a seconda dello *score* utilizzato (per una descrizione degli *score* vedasi paragrafi successivi) [7, 88]. Tuttavia, ad oggi non esiste una tempistica standar-

dizzata per l'esecuzione del cateterismo cardiaco destro nel corso del *follow-up* dei pazienti con IAP [7].

Diversi biomarcatori sono stati testati al fine di definire la prognosi della IAP [89]. Alcuni studi hanno individuato pannelli di biomarcatori utili per la prognosi, ma nessuno di questi è entrato nella pratica clinica [90-92]. Attualmente, gli unici biomarcatori utilizzati di *routine* sono il BNP e il NT-proBNP, che riflettono lo stress miocardico e offrono informazioni prognostiche, anche se non sono specifici per la IAP [62]. I livelli di questi biomarcatori, divisi in intervalli per rischio basso, intermedio e alto, aiutano a prevedere la risposta al trattamento e l'*outcome* a lungo termine [7].

Numerosi test vengono regolarmente utilizzati per valutare la capacità di esercizio dei pazienti con IAP. Il test più comunemente utilizzato è il *Test del Cammino di 6 Minuti* (6MWT), apprezzato per la sua semplicità, basso costo e ampia accettazione. Tuttavia, i risultati devono essere interpretati nel contesto clinico, poiché diversi fattori, come età, sesso e motivazione, possono influire sulle distanze percorse. La variazione nella distanza percorsa (6MWD) è usata come parametro negli studi clinici, ma il peggioramento della 6MWD è più predittivo di mortalità rispetto al miglioramento [93-95]. Il test del cammino incrementale (ISWT) rappresenta un'utile alternativa per la valutazione della prognosi dei pazienti con IAP, in quanto non presenta "*ceiling effect*", ma è meno utilizzato rispetto al 6MWD [96]. Il *Cardiopulmonary Exercise Test* è un metodo più sofisticato per valutare la capacità funzionale. Alcuni studi hanno valutato come la VO₂ di picco e il rapporto VE/VCO₂ misurati con questo test abbiano un valore prognostico [97, 98], sebbene il valore aggiuntivo del CPET rispetto ad altre variabili cliniche sia ancora pienamente da valutare [7]. Infine, un utile paragrafo di definizione della prognosi potrebbe essere rappresentato dalle misure di esito riferite dal paziente (PROM), che valutano l'esperienza soggettiva dei pazienti affetti da IAP, inclusi sintomi e impatto psicologico, sociale e spirituale [99]. Infatti, sebbene i progressi nel trattamento abbiano migliorato la sopravvivenza, i pazienti soffrono di sintomi debilitanti che influenzano la qualità della vita correlata alla salute [100]. Nonostante il loro potenziale alto valore, i PROM sono sottoutilizzati nella IAP [7]. Gli strumenti generici disponibili in letteratura si sono rivelati poco utili nell'evidenziare i cambiamenti specifici della IAP. Di conseguenza, sono stati sviluppati strumenti specifici per la IAP, come i questionari CAMPHOR, emPHasis-10, *Living with Pulmonary Hypertension* e PAH-SYMPACT [96, 101-103]. Questi strumenti sono più sensibili nel valutare lo stato funzionale e clinico dei pazienti, offrendo anche informazioni prognostiche indipendenti.

ALGORITMO DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO PROGNOSTICO DI IAP

Sulla base dei summenzionati parametri, sono stati proposti algoritmi di valutazione del rischio prognostico nei pazienti con IAP. Le linee guida ESC/ERS 2015 avevano proposto un modello cosiddetto a "tre strati" [104]. Que-

Tab. VI. Valutazione completa del rischio nella IAP (modello basato su tre strati di rischio). Tratta e adattato da "Linee guida ESC/ERS 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare" [7].

Determinanti prognostici (mortalità stimata a 1 anno). Osservazione clinica e variabili modificabili	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-20%)	Alto rischio (>20%)
Segni di scompenso cardiaco destro	Assenti	Assenti	Presenti
Progressione dei sintomi e delle manifestazioni cliniche	Nessuna	Lenta	Rapida
Sincope	No	Sincope occasionale*	Sincope ricorrente**
Classe funzionale CF-OMS	I, II	III	IV
6MWD (distanza percorsa in 6 minuti)	>440 m	165-440 m	<165 m
CPET	VO ₂ di picco >15 ml/min/kg (>65% del predetto)	VO ₂ di picco 11-15 ml/min/kg (35-65% del predetto)	VO ₂ di picco <11 ml/min/kg (<35% del predetto)
VE/VCO ₂ , slope	<36	36-44	>44
Biomarker: BNP o NT-proBNP	BNP <50 ng/l, NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-800 ng/l, NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP >800 ng/l, NT-proBNP >1100 ng/l
Ecocardiografia	Area AD <18 cm ² , TAPSE/PAPs >0.32 mmHg	Area AD 18-26 cm ² , TAPSE/PAPs 0.19-0.32 mmHg	Area AD >26 cm ² , TAPSE/PAPs <0.19 mmHg
Versamento pericardico	Assente	Minimo	Moderato o severo
Risonanza magnetica cardiaca (RMC)	FEVD >54%, SVI >40 ml/m ² , VTSVDi <42 ml/m ²	FEVD 37-54%, SVI 26-40 ml/m ² , VTSVDi 42-54 ml/m ²	FEVD <37%, SVI <26 ml/m ² , VTSVDi >54 ml/m ²
Profilo emodinamico	PAD <8 mmHg, IC ≥2.5 l/min/m ² , SVI >38 ml/m ² , SvO ₂ >65%	PAD 8-14 mmHg, IC 2.0-2.4 l/min/m ² , SVI 31-38 ml/m ² , SvO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg, IC <2.0 l/min/m ² , SVI <31 ml/m ² , SvO ₂ <60%

6MWD: distanza percorsa al test del cammino di 6 minuti. AD: atrio destro. BNP: peptide natriuretico di tipo B. CF-OMS: classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. CPET: test da sforzo cardiopolmonare. FEVD: frazione di eiezione ventricolare destra. IC: indice cardiaco. TAPSE/PAPs: escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale/pressione arteriosa polmonare sistolica. RMC: risonanza magnetica cardiaca. SVI: gittata sistolica indicizzata. SvO₂: saturazione venosa mista di ossigeno. VO₂: consumo di ossigeno. VTSVDi: volume telesistolico ventricolare destro indicizzato. *Episodi sincopali occasionali durante esercizio fisico intenso o sincope ortostatica occasionale in paziente stabile. **Episodi sincopali ricorrenti anche durante attività fisica normale o lieve.

Tab. VII. Valutazione del rischio nella IAP (modello basato su quattro strati di rischio). Tratta da Linee guida ESC/ERS 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare [7].

Determinanti prognostici	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio-basso (5-20%)	Rischio intermedio-alto (20-40%)	Alto rischio (>40%)
Punteggio assegnato	1	2	3	4
CF-OMS	I o IIa	-	III	IV
6MWD (distanza percorsa in 6 minuti)	>440 m	320-440 m	165-319 m	<165 m
BNP (ng/l)	<50	50-199	200-800	>800
NT-proBNP (ng/l)	<300	300-649	650-1100	>1100

6MWD: distanza percorsa al test del cammino di 6 minuti. BNP: peptide natriuretico di tipo B. CF-OMS: classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. NT-proBNP: frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B. Il rischio si calcola dividendo il totale del punteggio per il numero di variabili, arrotondando al numero intero successivo. Alle CF-OMS I e II viene assegnato un punto in quanto entrambe sono associate ad una buona sopravvivenza a lungo termine.

sto modello classificava i pazienti in categorie di rischio basso, intermedio o alto, sulla base del rischio di mortalità a 1 anno (**Tab. VI**). Tuttavia, i dati raccolti in diversi registri hanno rivelato che i tassi di mortalità osservati nei pazienti a rischio intermedio e alto erano spesso superiori a quelli stimati inizialmente, con una mortalità superiore al 20% per i pazienti ad alto rischio [105]. Questo ha portato alla revisione dei criteri e allo sviluppo di un nuovo modello a quattro strati, che consente una stratificazione più precisa [7].

Il modello a quattro strati include categorie di rischio: basso, intermedio-basso, intermedio-alto e alto (**Tab. VII**). I pazienti vengono classificati in base a

una serie di variabili fondamentali come la CF-OMS, la distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti (6MWD) e i livelli dei biomarcatori BNP e NT-proBNP, che sono stati identificati come i predittori più affidabili per la prognosi [7]. Questo modello è stato validato in studi che hanno coinvolto più di 4000 pazienti e ha dimostrato di essere altrettanto efficace, se non superiore, nel prevedere la mortalità rispetto al modello a tre strati [106, 107].

Il principale vantaggio del modello a quattro strati è la sua capacità di differenziare meglio i pazienti a rischio intermedio, fornendo una maggiore sensibilità nel rilevare cambiamenti nello stato di rischio durante il follow-

up. Questo aspetto è cruciale per adattare le decisioni terapeutiche in modo tempestivo e orientare il trattamento verso il raggiungimento di obiettivi chiari, in particolare il mantenimento o il raggiungimento di uno stato di basso rischio [7].

Nonostante l'introduzione del modello a quattro strati per il *follow-up*, il modello a tre strati continua ad essere utilizzato per la valutazione iniziale, specialmente in combinazione con variabili ecocardiografiche ed emodinamiche, per le quali i *cut-off* del modello a quattro strati non sono ancora stati completamente definiti. [7]. Un ulteriore *score* di classificazione del rischio nei pazienti con IAP è rappresentato dallo *score* REVEAL Lite 2, basato su sei variabili (classe funzionale, segni vitali, 6MWD, NT-proBNP e velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) [108]. Tuttavia, questo *score* non risulta accurato in quanto mancano misure di due variabili.

Occorre inoltre sottolineare come determinati sottogruppi di IAP possano presentare specifici fattori di rischio. Ad esempio, nella sindrome di Eisenmenger (sottogruppo "IAP Associata a Cardiopatie Congenite"), la presenza di *shunt* destro-sinistro pre-tricuspidale, l'età avanzata, una bassa saturazione di ossigeno a riposo, l'assenza di ritmo sinusale e la presenza di versamento pericardico sono risultati fattori predittivi di mortalità [7, 109].

Terapia

Il trattamento della IAP è volto a ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita, rallentare la progressione della malattia e aumentare la sopravvivenza. Le opzioni terapeutiche includono farmaci specifici per la IAP, terapie di supporto e, in casi selezionati, interventi chirurgici [7].

Al fine di individuare le misure terapeutiche ottimali occorre sottolineare come, secondo gli attuali criteri emodinamici, la diagnosi di IAP può essere posta nei pazienti che presentano valori di PAPm > 20 mmHg e RVP > 2 Unità Wood (UW). Tuttavia, l'efficacia dei farmaci approvati per il trattamento della IAP è stata dimostrata unicamente nei pazienti con PAPm ≥ 25mmHg e RVP > 3 UW. Non esistono pertanto dati sulla efficacia dei farmaci approvati per la IAP in pazienti con PAPm minore di questi valori soglia [7].

La gestione dei pazienti con IAP richiede un approccio terapeutico globale e un'assistenza interdisciplinare. Oltre ai farmaci specifici per l'IAP, è essenziale integrare misure generali e cure specifiche per affrontare le complicanze sistemiche della malattia e dello scompenso cardiaco destro, che spesso peggiorano ulteriormente la condizione clinica del paziente.

TERAPIE FARMACOLOGICHE SPECIFICHE PER IAP

Per quanto riguarda le terapie farmacologiche specifiche per IAP, queste prevedono:

- **Antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA):** farmaci quali bosentan, ambrisentan e macitentan agiscono bloccando gli effetti vasocostrittori e proliferativi dell'endotelina-1. L'endotelina-1, legandosi

ai recettori di tipo A e B, provoca vasocostrizione e stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari polmonari [110]. Gli ERA sono raccomandati per la maggior parte dei pazienti con IAP e hanno dimostrato di migliorare la capacità di esercizio e di rallentare la progressione della malattia [7].

- **Inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5i):** sildenafil, tadalafil aumentano i livelli di guanosina monofosfato ciclico (cGMP) inibendo la degradazione di questo composto da parte delle fosfodiesterasi, inclusa la fosfodiesterasi-5 [111, 112]. Questo porta a vasodilatazione e riduzione della proliferazione cellulare. Questi farmaci sono indicati per migliorare la capacità di esercizio e i sintomi nei pazienti con IAP [111, 112].
- **Stimolatori della guanilato ciclasi solubile (sGC):** gli stimolatori della sGC, come il riociguat, agiscono incrementando la produzione di cGMP stimolando direttamente l'enzima guanilato ciclasi, a differenza dei PDE-5i che rallentano la degradazione del cGMP. Il riociguat migliora la vasodilatazione e riduce la resistenza vascolare polmonare nei pazienti con IAP [113, 114].
- **Analoghi della prostaciclina:** nei pazienti con IAP, la via metabolica della prostaciclina è alterata, con ridotta espressione dell'enzima prostaciclina-sintetasi e minori livelli di metaboliti urinari della prostaciclina [115]. Gli analoghi della prostaciclina, come ilprostenolo, ilprost, trepostinil e beraprost (quest'ultimo non commercializzato in Italia), inducono potente vasodilatazione e inibendo l'aggregazione piastrinica, mostrano anche proprietà citoprotettive e antiproliferative. L'ilprostenolo è somministrato per via endovenosa, ilprost per via inalatoria, trepostinil in diverse formulazioni (sottocutanea, orale, endovenosa, inalatoria - queste ultime due formulazioni non commercializzate in Italia), e beraprost (non commercializzato in Italia) per via orale [116-120].
- **Agonisti del recettore della prostaciclina:** analogamente agli analoghi della prostaciclina, gli agonisti del recettore della prostaciclina come il selexipag, somministrato per via orale, inducono vasodilatazione, inibiscono l'aggregazione piastrinica e possiedono proprietà citoprotettive e antiproliferative, riportate solo in un *proof of concept* di fase II [121]. Attualmente risulta in sperimentazione un ulteriore farmaco, il ralinepag, un agonista del recettore della prostaciclina somministrabile per via orale, che ha mostrato miglioramenti nella resistenza vascolare polmonare (RVP) rispetto al placebo in recenti studi [122, 123]. Ulteriori studi sono in corso per valutare l'efficacia [124].
- **Antagonisti dei canali del calcio (CCB):** i calcio-antagonisti sono indicati nei pazienti con IAP che rispondono positivamente al test di vasoreattività polmonare. I CCB più comuni includono nifedipina, diltiazem e amlodipina; questi farmaci possono ridurre la pressione polmonare e migliorare i sintomi nei pazienti con IAP vasoreattiva [7]. I pazienti con risposta positiva devono essere monitorati attenta-

mente, con una rivalutazione completa, inclusa una nuova cateterizzazione cardiaca destra, dopo 3-6 mesi. I pazienti che mostrano un miglioramento significativo, come una CF-OMS I/II e una riduzione della PAPm a <30 mmHg e della RVP a <4 UW, possono continuare la terapia con CCB [125]. In caso di risposta insoddisfacente, è necessaria una terapia alternativa. In alcuni casi, una combinazione di CCB con altri farmaci specifici per l'IAP può essere necessaria per evitare un deterioramento clinico [7]. I pazienti con test di vasoreattività negativo o non effettuato non devono ricevere CCB a causa del rischio di effetti collaterali gravi come ipotensione severa, sincope e scompenso ventricolare destro [7, 126].

- **Terapie farmacologiche innovative:** il sotatercept è una proteina di fusione che ripristina l'equilibrio tra i fattori che promuovono e inibiscono la proliferazione vascolare. Diversi studi ne hanno valutato l'efficacia nel miglioramento della condizione clinica della IAP [127-130]. Il sotatercept è stato recentemente approvato negli Stati Uniti e in Europa per il trattamento della IAP [131, 132].

Oltre ai trattamenti farmacologici, in casi specifici di IAP sono previsti trattamenti interventistici:

- **Settostomia atriale:** la settostomia atriale con paloncino è una procedura che crea uno *shunt* intra-atriale per alleviare la pressione sul cuore destro e migliorare il flusso sanguigno sistemico, compensando la desaturazione arteriosa di ossigeno. Un'alternativa è lo *shunt* di Pott, che comporta l'anastomosi tra l'arteria polmonare sinistra e l'aorta discendente. Entrambe le procedure mirano a decomprimere il cuore destro e a incrementare l'apporto sistemico di ossigeno [133, 134]. Tuttavia, poiché sono complesse e comportano un alto rischio con una significativa mortalità, sono raramente utilizzate nei pazienti con IAP, riservandosi principalmente a casi selezionati con sincope ricorrente o refrattaria alla terapia farmacologica [7].
- **Denervazione dell'arteria polmonare:** la denervazione dell'arteria polmonare si basa sull'idea che l'iperattività del sistema nervoso simpatico, comune nell'IAP, contribuisca a un esito clinico sfavorevole [135]. Questa tecnica, ancora sperimentale, mostra potenzialità promettenti ma richiede ulteriori studi per essere convalidata [7].
- **Supporto meccanico al circolo:** nei centri specializzati, sono disponibili vari sistemi di supporto meccanico per gestire l'insufficienza del ventricolo destro, con l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) veno-arteriosa tra i più utilizzati [136]. Questo supporto meccanico può fungere da ponte al trapianto nei pazienti con scompenso cardiaco destro irreversibile, oppure come transitorio al recupero della funzione cardiaca in pazienti con insufficienza del ventricolo destro potenzialmente reversibile e cause trattabili [137].
- **Trapianto polmonare e trapianto combinato cuore-polmone:** il trapianto polmonare rimane una scelta terapeutica fondamentale per i pazienti con IAP refrat-

taria alla terapia medica ottimale. L'invio a un centro di trapianto polmonare dovrebbe essere considerato tempestivamente nei seguenti casi: progressione della malattia o ricovero per IAP nonostante la terapia, necessità di analoghi della prostaciclina per via parenterale, sospetto o diagnosi accertata di malattia veno-occlusiva polmonare /emangiomasiosi capillare polmonare, o sviluppo di disfunzione epatica o renale secondaria [7] [138]. A seconda della gravità dell'insufficienza cardiaca destra, il trapianto può essere bilaterale o combinato cuore-polmone [139, 140].

STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Per quanto riguarda la strategia ottimale di trattamento, questa dipende dalla tipologia di IAP [7]. Nei pazienti con IAP idiopatica, ereditaria e associata all'assunzione di farmaci o a malattie del tessuto connettivo, il trattamento iniziale, nel caso in cui non vi siano comorbidità cardiopolmonari e il rischio determinato da scale validate sia intermedio-basso, consiste in una terapia di associazione iniziale con un antagonista del recettore dell'endotelina (ERA) e un inibitore della fosfodiesterasi-5 (PDE-5i). L'uso della combinazione di tadalafil con macitentan o ambrisentan è preferito, in base a prove di efficacia più solide rispetto alle combinazioni contenenti bosentan o sildenafil. [138]. Nei pazienti ad alto rischio deve invece essere presa in considerazione una triplice terapia di combinazione iniziale con un analogo della prostaciclina endovena o sottocute. Questa triplice terapia deve essere presa in considerazione anche nei pazienti a rischio intermedio che presentano compromissione emodinamica di grado severo [7, 138].

Per quanto riguarda il *follow-up*, un recente documento ha indicato in 3-4 mesi un tempo ragionevole per una rivalutazione del paziente e per un eventuale modifica della terapia, a meno di un peggioramento evidente delle condizioni cliniche [138]. I pazienti che raggiungono uno stato di basso rischio con la terapia iniziale per la IAP devono proseguire il trattamento. Recenti studi hanno tuttavia evidenziato come la maggior parte dei pazienti attualmente classificati come a basso rischio continui ad avere sintomi significativi e una capacità di esercizio ridotta. Nello specifico, in un'analisi combinata degli studi AMBITION, GRIPHON e SERAPHIN, più del 20% dei pazienti classificati come a basso rischio ha sviluppato un peggioramento clinico entro tre anni dall'ingresso nello studio [95, 138, 141-143]. Questi risultati suggeriscono che raggiungere semplicemente uno stato a basso rischio sulla base degli attuali calcolatori di rischio non sia sufficiente per garantire un controllo ottimale dei sintomi o una risposta clinica adeguata a lungo termine. Sono comunque necessari studi a lungo termine per determinare il valore aggiunto di ulteriori miglioramenti di parametri quali le resistenze vascolari polmonari, l'indice di volume sistolico o le dimensioni della funzione del ventricolo destro [138].

Per quanto riguarda i pazienti a rischio intermedio-basso al *follow-up*, coloro che siano già in terapia di combinazione orale dovrebbero essere considerati per:

- aggiunta di sotatercept;

- aggiunta di un analogo della prostaciclina / agonista del recettore della prostaciclina per via orale o inalterata;
- transizione da un PDE-5i a riociguat [138].

Anche i pazienti a rischio intermedio-alto al *follow-up* dovrebbero ricevere un analogo della prostaciclina parenterale o sotatercept aggiuntivo. I pazienti ad altissimo rischio dovrebbero ricevere analogo della prostaciclina parenterale, se non già in trattamento. La terapia medica massimale oggi è rappresentata da una terapia combinata con quattro farmaci [138].

Per quanto riguarda i pazienti con comorbidità cardio-polmonari, non esistono invece solide evidenze in merito ad un particolare approccio terapeutico, per cui le decisioni terapeutiche devono essere prese su base individuale [7]. Quando le terapie per la IAP vengono avviate nei pazienti con IAP e comorbidità, è necessario un attento *follow-up* a causa dell'aumento del tasso di eventi avversi. Vi è anche la possibilità che una diagnosi alternativa, quindi non di IAP di gruppo 1, venga rivelata solo dopo l'inizio della terapia. In questo caso, le terapie per la IAP dovrebbero generalmente essere interrotte e il trattamento dovrebbe concentrarsi sulla condizione sottostante [138]. Nel caso di pazienti che presentano una IAP di gruppo 1 chiaramente definita, nonostante la presenza di una o più comorbidità, recenti studi sull'efficacia della terapia hanno dimostrato che le riduzioni del rischio in questi pazienti erano generalmente simili a quelli dei pazienti senza comorbidità [142,143].

Questi risultati dimostrano i potenziali benefici della terapia per la IAP nei pazienti con comorbidità, inclusa l'uso della terapia combinata in alcuni pazienti con comorbidità che soddisfano i rigorosi criteri di inclusione tipici degli studi clinici sulla IAP [142,143].

In merito a casi specifici di IAP: nel caso di IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine il trattamento segue gli stessi principi di base del trattamento di altre forme di IAP; la sospensione dell'agente causale può comunque portare ad una guarigione parziale o totale. Anche nel caso di IAP associata a malattie del tessuto connettivo, a infezione da HIV, a ipertensione portale, l'algoritmo terapeutico è il medesimo delle altre forme di IAP. Nel caso di IAP associata a ipertensione portale, occorre considerare il trapianto di fegato, anche se la PoPH non rappresenta di per sé un'indicazione al trapianto [7]. Nei pazienti con IAP associata a cardiopatie congenite dell'adulto esistono solamente pochi dati sull'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP. La chiusura chirurgica o interventistica di un eventuale *shunt* può essere presa in considerazione in alcuni casi. Infine, per la MVOP/PCH, non esiste al momento una terapia medica definita. La sola reale forma di trattamento è rappresentata dal trapianto polmonare, e non appena formulata la diagnosi i pazienti eleggibili devono essere indirizzati ad un centro trapianti per la relativa valutazione [7].

MISURE GENERALI E TERAPIE ASPECIFICHE

Oltre alle terapie specifiche per IAP, misure generali dovrebbero includere, innanzitutto, attività fisica e riabili-

tazione, che possono migliorare la capacità di esercizio e in ultima analisi la qualità della vita [95, 144]. È importante sottolineare come questi risultati siano stati osservati in pazienti clinicamente stabili sotto trattamento farmacologico, confermando l'importanza di stabilizzare il paziente prima di avviare un programma di riabilitazione [145]. Altri trattamenti accessori, oltre all'attività fisica e alla riabilitazione potrebbero prevedere [7]:

- *Ossigenoterapia*: nonostante la mancanza di prove definitive sui benefici dell'ossigenoterapia a lungo termine per la IAP, può essere utile per pazienti con $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 < 92\%$. Nei casi di desaturazione notturna, è possibile considerare l'ossigenoterapia notturna, ma in generale, l'ossigenoterapia non è necessaria se l'ipossiemia è lieve e non associata a shunt sistemico-polmonare [146, 147].
- *Diuretici*: utilizzati per gestire i sintomi dello scompenso cardiaco destro come edema periferico e ascite, i diuretici aiutano a prevenire la ritenzione di liquidi. Lo scompenso cardiaco destro può portare a una ritenzione sistemica di fluidi e ridurre il flusso renale, con conseguente aumento della pressione nelle vene renali e riduzione della filtrazione glomerulare [57]. In presenza di scompenso cardiaco ed edema, è raccomandato limitare l'assunzione di liquidi e somministrare diuretici, scegliendo tra le tre principali classi di diuretici a seconda delle esigenze cliniche e della funzionalità renale [7].
- *Gestione dell'anemia e dello stato marziale*: la carenza di ferro, comune nei pazienti con IAP, può compromettere la funzione miocardica e aumentare il rischio di mortalità. È importante monitorare regolarmente i livelli di ferro sierico, ferritina, saturazione della transferrina e recettori solubili della transferrina. Nei casi di anemia severa ($\text{Hb} < 7\text{-}8 \text{ g/dl}$), è raccomandata la supplementazione endovenosa di ferro, mentre le formulazioni orali possono essere meno tollerate e meno efficaci [7, 145].
- *Vaccinazioni*: i pazienti con IAP devono ricevere tutte le vaccinazioni consigliate per la loro fascia di età, inclusi i vaccini antinfluenzale, antipneumococcico e contro il SARS-CoV-2, per ridurre il rischio di infezioni respiratorie e altre complicanze [149].
- *Supporto psicosociale*: la IAP può avere un impatto significativo sulla qualità della vita, con effetti psicologici e sociali profondi sui pazienti e le loro famiglie. Ansia, depressione e difficoltà nell'adattamento sono comuni tra i pazienti [150]. È cruciale offrire supporto psicologico e psichiatrico adeguato, inclusa la possibilità di psicofarmaci, e assistenza sociale per migliorare la qualità della vita e affrontare le difficoltà legate alla capacità lavorativa e al reddito [151].
- *Anticoagulazione*: anche se l'uso di anticoagulanti nella IAP è dibattuto, deve essere considerato in pazienti ad alto rischio di tromboembolia [151]. La decisione di utilizzare questi farmaci deve essere valutata caso per caso, poiché non esistono evidenze solide che ne confermino l'efficacia [7];

- **Farmaci cardiovascolari:** al momento, non esistono dati provenienti da studi clinici rigorosi che dimostrino l'utilità e la sicurezza di farmaci comunemente impiegati per il trattamento dell'ipertensione sistemica o dello scompenso cardiaco sinistro nei pazienti con IAP. In questa popolazione, l'uso di tali farmaci potrebbe teoricamente indurre un calo marcato, e potenzialmente pericoloso, della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca, o di entrambe. Allo stesso modo, l'efficacia della digossina o della digitossina nella IAP non è stata dimostrata, anche se questi farmaci possono essere utilizzati per ridurre la frequenza ventricolare nei pazienti che sviluppano tachiaritmie atriali [7].

Particolare attenzione deve essere posta ai pazienti con IAP che devono eseguire procedure chirurgiche: questi soggetti presentano infatti un rischio maggiore di scompenso cardiaco destro e mortalità perioperatoria, con il rischio che aumenta ulteriormente in caso di IP più severa. In questi casi è fondamentale una valutazione approfondita e una pianificazione accurata delle procedure chirurgiche [152, 153].

Per le pazienti che volessero intraprendere una gravidanza, occorre ricordare che la gravidanza in presenza di IAP è associata a un rischio aumentato di esiti avversi, inclusa una maggiore incidenza di mortalità materna e neonatale. Fino a qualche anno fa i tassi di mortalità delle pazienti gravide con IAP erano molto elevati (56% per la mortalità materna e 13% per la mortalità neonatale, secondo uno studio), ma grazie ai recenti avanzamenti nella gestione delle donne con IAP durante la gravidanza, questi tassi sono scesi al circa 15% [154, 155]. Nonostante ciò, la gravidanza può accelerare la progressione della IAP. È quindi essenziale che le donne in età fertile con IAP siano adeguatamente informate sui rischi associati alla gravidanza [7].

Per quanto riguarda, infine, la possibilità di viaggiare, in particolare tramite aeroplani, occorre sottolineare come l'ipossia ipobarica, tipica di altitudini elevate, possa causare ipossiemia arteriosa, ulteriore vasocostrizione polmonare e sovraccarico del ventricolo destro nei pazienti con IAP. Tuttavia, le evidenze suggeriscono che l'ipossia normobarica a breve termine (meno di un giorno) sia generalmente ben tollerata dai pazienti con IAP clinicamente stabili [156, 157]. Durante i voli aerei, che simulano un'altitudine di circa 2500 metri, è consigliata l'ossigenoterapia solo per i pazienti che già la utilizzano a livello del mare o per quelli con $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 < 92\%$ [158]. Gli effetti dell'ipossia moderata o prolungata (per ore o giorni) nella IAP non sono completamente conosciuti, quindi i pazienti dovrebbero evitare altitudini superiori a 1500 metri senza ossigenoterapia [7]. Tuttavia, i pazienti con IAP non ipossiemicici a livello del mare hanno dimostrato una buona tolleranza a gite di un giorno a 2500 metri di altitudine [159].

Conclusioni

La IAP è una malattia complessa e potenzialmente fatale, che richiede un approccio diagnostico e terapeutico multidisciplinare. La ricerca continua e lo sviluppo di nuove terapie sono essenziali per migliorare ulteriormente gli esiti clinici dei pazienti con IAP [7].

ELEMENTI CHIAVE	
ASPETTI CLINICI	
Classificazione	• La IAP appartiene al Gruppo 1 della classificazione dell'ipertensione Polmonare (IP), distinguendosi dalle forme da cardiopatia sinistra, malattie polmonari, tromboembolia cronica e cause multifattoriali. • La IAP comprende diversi sottotipi clinici, tra cui forme idiopatiche, ereditarie, indotte da farmaci/tossine, associate a malattie del tessuto connettivo, HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite, schistosomiasi e forme con coinvolgimento venoso/capillare (MVOP/PCH).
Fisiopatologia	• La malattia è caratterizzata da rimodellamento progressivo delle piccole arteriole polmonari, con proliferazione muscolare liscia, disfunzione endoteliale, fibrosi e trombosi in situ. • La disfunzione endoteliale determina uno squilibrio tra vasodilatatori (NO, prostaciline) e vasocostrittori (endotelina-1, trombassano A2). • Vie proliferative come PDGF e TGF-β contribuiscono alla crescita cellulare incontrollata. • L'infiammazione cronica partecipa al rimodellamento vascolare con infiltrato cellulare e citochine pro-infiammatorie. • L'aumento delle resistenze vascolari porta a sovraccarico del ventricolo destro, con progressione verso insufficienza cardiaca destra.
Presentazione clinica	• I sintomi sono inizialmente aspecifici e insidiosi, determinando spesso ritardo diagnostico: dispnea da sforzo, affaticamento, dolore toracico, sincope, cianosi. • I segni di insufficienza cardiaca destra (edemi, ascite, epatomegalia) emergono nelle fasi avanzate. • Le forme con componente venoso-occlusiva possono mostrare crepiti bibasali e ippocratismo digitale. • L'evoluzione è variabile, ma la prognosi resta severa, con mortalità elevata nonostante la terapia attuale.
ASPETTI DIAGNOSTICI	
Valutazione iniziale	• L'ECG può mostrare segni suggestivi di sovraccarico del cuore destro, pur avendo bassa sensibilità; un ECG normale con BNP/NT-proBNP normali indica bassa probabilità di IP. • Gli esami ematochimici aiutano nella stratificazione e nell'identificazione delle forme associate (HIV, epatopatie, autoimmunità, patologie tiroidee). • La radiografia del torace può mostrare dilatazione delle sezioni destre e ingrandimento dell'arteria polmonare, ma può anche essere normale.
Imaging toracico	• La TC del torace valuta diametri vascolari, cavità cardiache, parenchima polmonare e segni compatibili con patologie alternative. • L'angio-TC è fondamentale per escludere la forma tromboembolica cronica (Gruppo 4).
Diagnosi emodinamica	• Il cateterismo cardiaco destro è l'esame di riferimento, necessario per confermare la presenza di IP e definirne la natura (pre-/post-capillare). • La IAP presenta profilo emodinamico pre-capillare: $\text{PAPm} > 20 \text{ mmHg}$, $\text{PAWP} \leq 15 \text{ mmHg}$ e $\text{RVP} > 2 \text{ Wood Units}$. • Il cateterismo può essere eseguito anche durante sforzo nei casi di sospetta malattia precoce. • Il test di vasoreattività è indicato solo nelle forme idiopatiche, ereditarie o da farmaci per identificare pazienti candidabili al calcio-antagonisti.
Funzionalità polmonare e gasanalisi	• Spirometria, pletismografia e DLCO sono generalmente normali o con alterazioni lievi; la DLCO marcatamente ridotta suggerisce MVOP/PCH o sclerosi sistemica.

Test da sforzo cardiopolmonare (CPET)

- Nella IAP mostra VE/VO₂ elevato, PETCO₂ ridotta, VO₂ di picco ridotto e polso di ossigeno basso.
- Un VO₂ normale può aiutare a escludere IAP nei pazienti a rischio (es. sclerosi sistemica).

Altri esami utili

- La RM cardiaca valuta morfologia e funzione del ventricolo destro con elevata precisione.
- L'ecografia addominale è fondamentale per identificare epatopatie e ipertensione portale.
- I test genetici sono utili nelle forme idiopatiche, ereditarie, MVOP/PCH e da farmaci, per identificare mutazioni predisponenti.

ASPETTI TERAPEUTICI

- Il trattamento della IAP mira a **ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita, rallentare la progressione e aumentare la sopravvivenza**, integrando farmaci specifici, terapie di supporto e, in casi selezionati, interventi chirurgici.
- La gestione richiede un **approccio multidisciplinare** che combini farmaci specifici con interventi mirati allo scompenso destro e alle complicanze sistemiche.

Terapie farmacologiche specifiche per la IAP**Antagonisti del Recettore dell'Endotelina (ERA)**

- Bosentan, ambrisentan e macitentan bloccano gli effetti vasocostrittori e proliferativi dell'endotelina-1, migliorando la capacità di esercizio e rallentando la progressione.
- Sono raccomandati per la maggior parte dei pazienti.

Inibitori della Fosfodiesterasi-5 (PDE-5i)

- Sildenafil e tadalafil aumentano i livelli di cGMP favorendo vasodilatazione e riducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

- Migliorano sintomi e capacità funzionale.

Stimolatori della Guanilato Ciclas Solubile (sGC)

- Il riociguat stimola direttamente la produzione di cGMP, migliorando la vasodilatazione.
- È un'alternativa ai PDE-5i nei pazienti che necessitano di una differente modulazione della via del NO.

Analoghi della Prostaciclina

- Epoprostenolo, iloprost, treprostiniil e beraprost ripristinano una via fisiologica deficitaria nella IAP, promuovendo vasodilatazione, azione antipiastrinica e proprietà antiproliferative.
- Rappresentano la terapia più efficace nelle forme avanzate e possono essere somministrati per via endovenosa, sottocutanea, inalatoria o orale (a seconda della molecola).

Agonisti del Recettore della Prostaciclina

- Il selexipag (orale) attiva il recettore IP con effetti analoghi agli analoghi della prostaciclina.
- Nuovi farmaci come il ralinepag sono in fase di valutazione e mostrano risultati promettenti sulla riduzione delle resistenze vascolari.

Calcio-Antagonisti (CCB)

- Utilizzabili solo nei pazienti con test di vasoreattività positivo (una minoranza).
- Farmaci come nifedipina, diltiazem e amlodipina possono migliorare pressione polmonare e sintomi, ma richiedono follow-up ravvicinato e conferma emodinamica del beneficio.
- Non devono essere usati se il test è negativo per rischio di ipotensione grave e scompenso destro.

Terapie innovative: sotatercept (trattato nel capitolo 4)

- Proteina di fusione che corregge l'alterato equilibrio proliferativo vascolare.
- Ha dimostrato benefici clinici significativi ed è stato approvato in USA ed Europa.

Interventi non farmacologici**Settostomia atriale e shunt di Potts**

- Creano uno shunt decompressivo per alleggerire il ventricolo destro, riservati a pazienti selezionati con sincope ricorrente o refrattari alla terapia.
- Comportano elevato rischio e sono procedure rare.

Denervazione dell'arteria polmonare

- Tecnica sperimentale basata sulla modulazione della stimolazione simpatica; dati preliminari promettenti ma ancora insufficienti.

Supporto meccanico al circolo

- L'ECMO VA può essere utilizzata come ponte al trapianto o come supporto temporaneo nei casi di scompenso destro severo e potenzialmente reversibile.

Trapianto polmonare o cuore-polmone

- Indicato in caso di progressione nonostante terapia ottimale, necessità di prostaciclina parenterale, sospetta MVOP/PCH, o disfunzione epatica/renale secondaria.
- La scelta tra trapianto bilaterale o combinato cuore-polmone dipende dalla severità dello scompenso destro.

Strategie di trattamento**Pazienti senza comorbidità con rischio intermedio-basso**

- La strategia iniziale raccomandata è una **duplice terapia** con ERA + PDE-5i

Pazienti ad alto rischio

- Si raccomanda una **triplice terapia iniziale**, includendo un analogo della prostaciclina parenterale.
- Tale triplice combinazione è consigliata anche nei pazienti a rischio intermedio con compromissione emodinamica severa.

Follow-up

- La rivalutazione deve avvenire entro 3–4 mesi per modificare tempestivamente la terapia.
- Anche tra i pazienti classificati "a basso rischio", molti presentano ancora sintomi significativi o eventi clinici entro 3 anni, indicando l'insufficienza degli attuali obiettivi terapeutici.

Escalation terapeutica al follow-up

- Intermedio-basso: considerare aggiunta di sotatercept, aggiunta di prostaciclina orale/inalatoria, o switch da PDE-5i a riociguat.
- Intermedio-alto: aggiungere prostaciclina parenterale o sotatercept.
- Altissimo rischio: garantire prostaciclina parenterale se non già in atto.
- La terapia massimale attuale può includere quattro farmaci combinati.

IAP con comorbidità

- Mancano evidenze per strategie dedicate; il trattamento deve essere altamente personalizzato, con follow-up stretto per rischio di eventi avversi.
- Se si scopre una diagnosi alternativa (non gruppo 1), la terapia per IAP va sospesa.
- Tuttavia, studi recenti mostrano che il beneficio dei farmaci per IAP può essere simile anche nei pazienti con comorbidità selezionati in maniera appropriata.

Forme speciali di IAP

- **Da farmaci/tossine:** sospensione dell'agente può portare a regressione.
- **Da CTD, HIV, ipertensione portale:** stesso algoritmo delle forme idiopatiche; nella PoPH considerare anche trapianto di fegato.
- **Da cardiopatie congenite:** pochi dati, valutare chiusura dello shunt caso per caso.
- **MVOP/PCH:** unica terapia efficace è il trapianto polmonare; invio immediato al centro trapianti.

Misure generali e terapie aspecifiche**Attività fisica e riabilitazione**

Migliorano capacità di esercizio e qualità di vita, ma devono essere avviate solo nei pazienti stabilizzati dalla terapia farmacologica.

Ossigenoterapia

- Indicata per PaO₂ <60 mmHg o SaO₂ <92%; utile anche nelle desaturazioni notturne.
- Non necessaria nei pazienti con ipossiemia lieve non associata a shunt.

Diuretici

- Fondamentali per gestire la ritenzione idrica e i sintomi dello scompenso destro; spesso accompagnati da restrizione dei liquidi.

Gestione dell'anemia e del ferro

- La carenza di ferro è comune e peggiora la prognosi; la supplementazione endovenosa è preferibile nelle anemie severe.

Vaccinazioni

- Vaccini antinfluenzale, antipneumococcico e anti-SARS-CoV-2 sono raccomandati per prevenire eventi infettivi potenzialmente gravi.

Supporto psicologico e sociale

- La IAP impatta profondamente l'equilibrio emotivo: ansia, depressione e difficoltà sociali richiedono supporto specialistico adeguato.

Anticoagulanti

- Il loro impiego è controverso e deve essere valutato caso per caso.

Farmaci cardiovascolari comuni

- Non consigliati routinariamente per rischio di ipotensione o bradicardia; la digossina può essere impiegata solo per controllare tachiaritmie atriali.

Bibliografia

- [1] American Lung Association. Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). Available at: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/pulmonary-arterial-hypertension>. Accessed on 13/10/2024
- [2] Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and new advances in pulmonary hypertension. *BMJ Med* 2023;2:e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000137>.
- [3] Lau EMT, Giannoulitou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:603-14. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>.
- [4] Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11:2045894020977300. <https://doi.org/10.1177/2045894020977300>
- [5] Levine DJ. Pulmonary arterial hypertension: Updates in epidemiology and evaluation of patients. *Am J Manag Care* 2021;273:S35-41. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2021.88609>.
- [6] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA* 2022;32714:1379-91. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2022.4402>.
- [7] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S, ESC/ERS Scientific Document Group 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* 2022;43:3618-731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- [8] Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 Pulmonary Hypertension: The Orphan's Orphan Disease. *Cardiol Clin* 2016;343:443-9. <https://doi.org/10.1016/J.CCL.2016.04.004>.
- [9] Gräf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, Hodgson J, Liu B, Salmon RM, Southwood M, Machado RD, Martin JM, Treacy CM, Yates K, Daugherty LC, Shamardina O, Whitehorn D, Holden S, Aldred M, Bogaard HJ, Church C, Coghlan G, Condliffe R, Corris PA, Danesino C, Eyries M, Gall H, Ghio S, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Girerd B, Houweling AC, Howard L, Humbert M, Kiely DG, Kovacs G, MacKenzie Ross RV, Moledina S, Montani D, Newnham M, Olschewski A, Olschewski H, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Prokopenko I, Rhodes CJ, Scelsi L, Seeger W, Soubrier F, Stein DF, Suntharalingam J, Swietlik EM, Toshner MR, van Heel DA, Vonk Noordegraaf A, Waisfisz Q, Wharton J, Wort SJ, Ouwehand WH, Soranzo N, Lawrie A, Upton PD, Wilkins MR, Trembath RC, Morrell NW. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018;9:1416. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03672-4>.
- [10] Charoenpong P, Hall NM, Keller CM, Ram AK, Murnane KS, Goeders NE, Dhillon NK, Walter RE. Overview of Methamphetamine-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2024;165:1518-33. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.01.014>.
- [11] Zamanian RT, Hedlin H, Greunwald P, Wilson DM, Segal JI, Jorden M, Kudelko K, Liu J, Hsi A, Rupp A, Sweatt AJ, Tuder R, Berry GJ, Rabinovitch M, Doyle RL, de Jesus Perez V, Kawut SM. Features and Outcomes of Methamphetamine-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:788-800. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0943OC>.
- [12] Papani R, Duarte AG, Lin YL, Kuo YF, Sharma G. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon therapy: a population-based study. *Multidiscip Respir Med* 2017;121. <https://doi.org/10.1186/S40248-016-0082-Z>.
- [13] Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pavec J, Clerson P, Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Weatherald J, Sobanski V, Mathai SC, Shafiq M, Cordier JF, Hachulla E, Simonneau G, Humbert M. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2018;13:e0197112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197112>.
- [14] UpToDate. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis (scleroderma): Treatment and prognosis Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-arterial-hypertension-in-systemic-sclerosis-scleroderma-treatment-and-prognosis#H15>. Accessed on 13/10/2024
- [15] Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, Cottin V, Habib G, Prevot G, Chabanne C, Foïs E, Amoura Z, Mouthon L, Le Guern V, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sobanski V, Sitbon O; French Collaborators Recruiting Members(*). Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest* 2018;15:143-51. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.014>.
- [16] Qu J, Li M, Zhang X, Zhang M, Zuo X, Zhu P, Ye S, Zhang W, Zheng Y, Qi W, Li Y, Zhang Z, Ding F, Gu J, Liu Y, Qian J, Huang C, Zhao J, Wang Q, Liu Y, Tian Z, Wang Y, Wei W, Zeng X. A prognostic model for systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Respir Res* 2023;24:220. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02522-2>.
- [17] Distler O, Ofner C, Huscher D, Jordan S, Ulrich S, Stähler G, Grünig E, Held M, Ghofrani HA, Claussen M, Lange TJ, Klose H, Rosenkranz S, Vonk-Noordegraaf A, Vizza CD, Delcroix M, Opitz C, Pausch C, Scelsi L, Neurohr C, Olsson KM, Coghlan JG, Halank M, Skowasch D, Behr J, Milger K, Remppis BA, Skride A, Jureviciene E, Gumbiene L, Miliauskas S, Löffler-Ragg J, Wilkens H, Pittrow D, Hoeper MM, Ewert R. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:1139-46. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead360>.
- [18] Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, Benveniste O, Mariampillai K, Phillips-Houlbracq M, Pison C, Deligny C, Inamo J, Cottin V, Mouthon L, Launay D, Lambert M, Hatron PY, Rottat L, Humbert M, Hachulla E. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies: Data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4911. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004911>.
- [19] Wang J, Li M, Wang Q, Zhang X, Qian J, Zhao J, Xu D, Tian Z, Wei W, Zuo X, Zhang M, Zhu P, Ye S, Zhang W, Zheng Y, Qi W, Li Y, Zhang Z, Ding F, Gu J, Liu Y, Wang Y, Zhao Y, Zeng X. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a multicentre cohort study from China. *Eur Respir J* 2020;56:1902157. <https://doi.org/10.1183/13993003.02157-2019>.
- [20] Cansu DÜ, Korkmaz C. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin Rheumatol* 2023;4210:2601-10. <https://doi.org/10.1007/S10067-022-06446-Y/METRICS>.
- [21] Duncan MS, Alcorn CW, Freiberg MS, So-Armah K, Patterson OV, DuVall SL, Crothers KA, Re VL 3rd, Butt AA, Lim JK, Kim JW, Tindle HA, Justice AC, Brittain EL. Association between HIV and incident pulmonary hypertension in US Veterans: a retrospective cohort study. *Lancet Healthy Longev* 2021;2:e417-e425. [https://doi.org/10.1016/s2666-7568\(21\)00116-1](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00116-1).
- [22] Cool CD, Voelkel NF, Bull T. Viral infection and pulmonary hypertension: is there an association? *Expert Rev Respir Med* 2011;52:207-16. <https://doi.org/10.1586/ERS.11.17>.

- [23] Lazaro Salvador M, Quezada Loaiza CA, Rodríguez Padial L, Barberá JA, López-Meseguer M, López-Reyes R, Sala-Llinas E, Alcolea S, Blanco I, Escribano-Subías P; REHAP Investigators. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era - results from the REHAP registry. *Intern Med J* 2021;51:355-65. <https://doi.org/10.1111/imj.14751>.
- [24] Jone PN, Ivy DD, Hauck A, Karamlou T, Truong U, Coleman RD, Sandoval JP, Del Cerro Marín MJ, Eghtesady P, Tillman K, Krishnan US. Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2023;16:e00080. <https://doi.org/10.1161/HHF.0000000000000080>.
- [25] Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020;29:190089. <https://doi.org/10.1183/16000617.0089-2019>.
- [26] Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, Perros F, Nossent E, Garcia G, Parent F, Fadel E, Soubrier F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016;47:1518-34. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2016>.
- [27] Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53:1801887. <https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>.
- [28] Naeije R, Richter MJ, Rubin LJ. The physiological basis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022;596. <https://doi.org/10.1183/13993003.02334-2021>.
- [29] Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH, Cool CD. Intrapulmonary Bronchopulmonary Anastomoses and Plexiform Lesions in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:574-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1508LE>.
- [30] Calvier L, Chouvarine P, Legchenko E, Hoffmann N, Geldner J, Borchert P, Jonigk D, Mozes MM, Hansmann G. PPAR γ Links BMP2 and TGF β 1 Pathways in Vascular Smooth Muscle Cells, Regulating Cell Proliferation and Glucose Metabolism. *Cell Metab* 2017;25:1118-1134.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.011>.
- [31] Le Hirss M, Tu L, Ricard N, Phan C, Thuillet R, Fadel E, Dorfmueller P, Montani D, de Man F, Humbert M, Huertas A, Guignabert C. Proinflammatory Signature of the Dysfunctional Endothelium in Pulmonary Hypertension. Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor/CD74 Complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:983-97. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0322OC>.
- [32] Ivarsson B, Johansson A, Kjellström B. The Odyssey from Symptom to Diagnosis of Pulmonary Hypertension from the Patients and Spouses Perspective. *J Prim Care Community Health* 2021;12:21501327211029241. <https://doi.org/10.1177/21501327211029241>.
- [33] Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML, Dall'Ara G, Monti E, Dardi F, Albini A, Rinaldi A, Gotti E, Taglieri N, Marrozzini C, Lovato L, Zompatori M, Marzocchi A. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2808-2817. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.597>.
- [34] Thenappan T, Ryan JJ, Archer SL. Evolving Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:707. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201207-1266ED>.
- [35] Hendriks PM, Staal DP, van de Groep LD, van den Toorn LM, Chandoesing PP, Kauling RM, Mager HJ, van den Bosch AE, Post MC, Boomars KA. The evolution of survival of pulmonary arterial hypertension over 15 years. *Pulm Circ* 2022;12:e12137. <https://doi.org/10.1002/pul2.12137>.
- [36] Ley L, Höltingen R, Bogossian H, Ghofrani HA, Bandorski D. Electrocardiogram in patients with pulmonary hypertension. *J Electrocardiol* 2023;79:24-29. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.02.007>.
- [37] Smits AJ, Botros L, Mol MAE, Ziesemer KA, Wilkins MR, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ, Aman J. A systematic review with meta-analysis of biomarkers for detection of pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2022;8:00009-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00009-2022>.
- [38] Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801904. <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>.
- [39] Crisan S, Baghina RM, Luca SA, Cozlac AR, Negru AG, Vacarescu C, Lazar MA, Luca CT, Gaita D. Comprehensive imaging in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2024;110:228-34. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322182>.
- [40] Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebeler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, Alderson PO, Goodman LR, Mayo J, Haramati LB, Ohno Y, Thistlethwaite P, van Beek EJR, Knight SL, Lynch DA, Rubin GD, Humbert M. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021;57:2004455. <https://doi.org/10.1183/13993003.04455-2020>.
- [41] D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues. *Heart Fail Clin* 2018;14:467-77. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.03.011>.
- [42] Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, Maron BA, Atkins J, Amoroso NS, Fernandes VLC, Maran A, Nielsen CD, Powers ER, Steinberg DH, Todoran TM, Di Salvo TG, Jackson GR, Houston BA, Tedford RJ. Role of Pulmonary Artery Wedge Pressure Saturation During Right Heart Catheterization: A Prospective Study. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007981. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007981>.
- [43] Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, Badesch D, Montani D. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401324. <https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2024>.
- [44] Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, Garcia G, Grünig E, Howard L, Humbert M, Lau E, Laveneziana P, Lewis GD, Naeije R, Peacock A, Rosenkranz S, Saggat R, Ulrich S, Vizza D, Vonk Noordegraaf A, Olschewski H. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017;50:1700578. <https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017>.
- [45] Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, Kayser MZ, Kovacs G, Gall H, Ghofrani HA, Badr Eslam R, Lang IM, Benjamin N, Grünig E, Halank M, Lange TJ, Ulrich S, Leuchte H, Held M, Klose H, Ewert R, Wilkens H, Pizarro C, Skowasch D, Wissmüller M, Hellmich M, Olschewski H, Hoeper MM, Rosenkranz S. Positive Vasoreactivity Testing in Pulmonary Arterial Hypertension: Therapeutic Consequences, Treatment Patterns, and Outcomes in the Modern Management Era. *Circulation* 2024;149:1549-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063821>.
- [46] Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, Hennings JK, Simon M, Sinning C, Oueka T, Grimminger J, Olsson KM, Hoeper MM, Klose H. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2020;318:131-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.069>.
- [47] Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>.

- [48] Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellèvre D, Lamblin N, Remy J, Remy-Jardin M. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017;27:1631-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4500-6>.
- [49] Seferian A, Helal B, Jaïs X, Girerd B, Price LC, Günther S, Savale L, Dorfmueller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75-83. <https://doi.org/10.1183/09031936.00097911>.
- [50] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
- [51] Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, Hellmich M, Grünig E, Olschewski H, Ewert R, Rosenkranz S. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017;103:774-82. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309981>.
- [52] Farina S, Bruno N, Agalbato C, Contini M, Cassandro R, Elia D, Harari S, Agostoni P. Physiological insights of exercise hyperventilation in arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018;259:178-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.023>.
- [53] Qaiser KN, Almoushref A, Mehta AK, Alkhayyat M, Lane JE, Tonelli AR. Fluid loading during the hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023;13:833-42. <https://doi.org/10.21037/cdt-23-59>.
- [54] Lewis RA, Johns CS, Coglianò M, Capener D, Tubman E, Elliot CA, Charalampopoulos A, Sabroe I, Thompson AAR, Billings CG, Hamilton N, Baster K, Laud PJ, Hickey PM, Middleton J, Armstrong IJ, Hurdman JA, Lawrie A, Rothman AMK, Wild JM, Condliffe R, Swift AJ, Kiely DG. Identification of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:458-68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1771OC>.
- [55] D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Motoji Y, Corraa A, Di Marco GM, Iacono AM, Barracano R, D'Andrea A, Rea G, Sarubbi B, Russo MG, Naeije R. Clinical Relevance of Fluid Challenge in Patients Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Chest* 2017;151:119-26. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1439>.
- [56] Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns CS, Lewis RA, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG, Swift AJ. Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:931-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.013>.
- [57] Rosenkranz S, Howard LS, Gombert-Maitland M, Hoeper MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation* 2020;141:678-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>.
- [58] Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, Trembath RC, Loyd JE. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801899. <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>.
- [59] Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, Bachmaier G, Olschewski A, Matucci-Cerinic M, Olschewski H. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PLoS One* 2016;11:e0168706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168706>.
- [60] Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301-10. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>.
- [61] Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, Sommer N, Grimminger F, Seeger W, Olsson KM, Hoeper MM, Richter MJ, Tello K, Ghofrani HA. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *EClinicalMedicine* 2021;34:100822. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100822>.
- [62] Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Park DH, Ghofrani HA, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Skowasch D, Behr J, Milger K, Lange TJ, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Claussen M, Eisenmann S, Schmidt KH, Swift AJ, Thompson AAR, Elliot CA, Rosenkranz S, Condliffe R, Kiely DG, Halank M. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:937-48. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00097-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00097-2).
- [63] Dwivedi K, Sharkey M, Alabed S, Langlotz CP, Swift AJ, Bluethgen C. External validation, radiological evaluation, and development of deep learning automatic lung segmentation in contrast-enhanced chest CT. *Eur Radiol* 2024;34:2727-37. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10235-9>.
- [64] Dwivedi K, Sharkey M, Delaney L, Alabed S, Rajaram S, Hill C, Johns C, Rothman A, Mamalakis M, Thompson AAR, Wild J, Condliffe R, Kiely DG, Swift AJ. Improving Prognostication in Pulmonary Hypertension Using AI-quantified Fibrosis and Radiologic Severity Scoring at Baseline CT. *Radiology* 2024;310:e231718. <https://doi.org/10.1148/radiol.231718>.
- [65] He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459-63. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32835085d9>.
- [66] Armstrong I, Billings C, Kiely DG, Yorke J, Harries C, Clayton S, Gin-Sing W. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. *BMC Pulm Med* 2019;19:67. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0827-5>.
- [67] Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;21(Suppl K):K9-K20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz204>.
- [68] Montani D, Girerd B, Jaïs X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, Hascoët S, Günther S, Godinas L, Parent F, Guignabert C, Beurnier A, Chemla D, Hervé P, Eyries M, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2021;58:2004229. <https://doi.org/10.1183/13993003.04229-2020>.
- [69] Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, Sitbon O, Sokol RJ. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440-52. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001229>.

- [70] Brown ZR, Nikpour M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Now or never! *Eur J Rheumatol* 2020;7(Suppl 3):S187-S192. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.19114>.
- [71] Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2019;28153. <https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2019>.
- [72] Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Nikpour M, Proudman S; Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther* 2017;19:42. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1250-z>.
- [73] Fairley JL, Hansen D, Ross L, Proudman S, Sahhar J, Ngian GS, Walker J, Host LV, Morrisroe K, Apostolopoulos D, Ferdowsi N, Wilson M, Tabesh M, Stevens W, Nikpour M; Australian Scleroderma Interest Group. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension with or without interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2023;25:77. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03059-x>.
- [74] Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, Youssef P, Gabbay E, Roddy J, Walker J, Zochling J, Sahhar J, Nash P, Lester S, Rischmueller M, Proudman SM, Nikpour M. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:7. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0517-5>.
- [75] Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, Thevissen K, De Pauw M, Deschepper E, Decuman S, Bonroy C, Piette Y, De Keyser F, Brusselle G, Smith V. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J* 2017;49:1602275. <https://doi.org/10.1183/13993003.02275-2016>.
- [76] Bruni C, De Luca G, Lazzaroni MG, Zanatta E, Lepri G, Airò P, Dagna L, Doria A, Matucci-Cerinic M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Eur J Intern Med* 2020;78:17-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.042>.
- [77] Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Müller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203301>.
- [78] Brown Z, Morrisroe K, Hansen D, Stevens W, Proudman S, Teng GG, Low A, Nikpour M. Predictive accuracy of the ASIG algorithm in a prospective systemic sclerosis cohort undergoing annual screening for pulmonary arterial hypertension. *Intern Med J* 2024;54:1561-6. <https://doi.org/10.1111/imj.16468>.
- [79] Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, Roddy J, Walker JG, Zochling J, Sahhar J, Nash P, Lester S, Rischmueller M, Proudman SM, Nikpour M. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R193. <https://doi.org/10.1186/ar4383>.
- [80] ILTS Guideline Summary: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension » ILTS Education n.d. https://ilts.org/education/guidelines/hps_pph_consensus/. Accessed 13/10/2024
- [81] Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, Van Vlierberghe H, De Pauw M. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl* 2013;19:602-10. <https://doi.org/10.1002/lt.23649>.
- [82] Chhabria MS, Boppana LKT, Manek G, Tonelli AR. Portopulmonary hypertension: A focused review for the internist. *Cleve Clin J Med* 2023;90:632-9. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.23023>.
- [83] Haarman MG, Douwes JM, Ploegstra MJ, Roofthoof MTR, Vissia-Kazemier TR, Hillege HL, Berger RMF. The Clinical Value of Proposed Risk Stratification Tools in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1312-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0266LE>.
- [84] Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, Jaïs X, Taniguchi Y, O'Connell C, Parent F, Sattler C, Hervé P, Simonneau G, Montani D, Humbert M, Adir Y, Sitbon O. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2018;137:693-704. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254>.
- [85] Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, Forfia PR, Gall H, Ghofrani A, Mathai SC, Mazurek JA, Mukherjee M, Richter M, Scelsi L, Hassoun PM, Tello K; TAPSE in PAH investigators. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;56:2000513. <https://doi.org/10.1183/13993003.00513-2020>.
- [86] Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589-96. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092311>.
- [87] Swift AJ, Capener D, Johns C, Hamilton N, Rothman A, Elliot C, Condliffe R, Charalampopoulos A, Rajaram S, Lawrie A, Campbell MJ, Wild JM, Kiely DG. Magnetic Resonance Imaging in the Prognostic Evaluation of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:228-39. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2365OC>.
- [88] Galìè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>.
- [89] Bouzina H, Rådegran G. Low plasma stem cell factor combined with high transforming growth factor- α identifies high-risk patients in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2018;4:00035-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00035-2018>.
- [90] Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galìè N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, McLaughlin VV, Preiss R, Simonneau G, Sitbon O, Tapson VF. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2019;139:2440-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039360>.
- [91] Nikolic I, Yung LM, Yang P, Malhotra R, Paskin-Flerlage SD, Dinter T, Bocobo GA, Tumelty KE, Faugno AJ, Troncone L, McNeil ME, Huang X, Coser KR, Lai CSC, Upton PD, Goumans MJ, Zamanian RT, Elliott CG, Lee A, Zheng W, Berasi SP, Huard C, Morrell NW, Chung RT, Channick RW, Roberts KE, Yu PB. Bone Morphogenetic Protein 9 Is a Mechanistic Biomarker of Portopulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:891-902. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1236OC>.
- [92] Wetzl V, Tiede SL, Faerber L, Weissmann N, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gall H. Plasma MMP2/TIMP4 Ratio at Follow-up Assessment Predicts Disease Progression of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2017;195:489-96. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0014-5>.
- [93] Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, Dumitrescu D, Halank M, Held M, Gall H, Pittrow D, Hoeper MM, Frankenstein L. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol* 2018;107:460-70. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1207-5>.

- [94] Heresi GA, Rao Y. Follow-Up Functional Class and 6-Minute Walk Distance Identify Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2020;198:933-38. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00402-w>.
- [95] Souza R, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Le Brun FO, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry BKS, Sitbon O, Torbicki A, Rubin LJ, Simonneau G. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial. *PLoS One* 2018;13:e0193226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193226>.
- [96] Lewis RA, Billings CG, Hurdman JA, Smith IA, Austin M, Armstrong IJ, Middleton J, Rothman AMK, Harrington J, Hamilton N, Hameed AG, Thompson AAR, Charalampopoulos A, Elliot CA, Lawrie A, Sabroe I, Wild JM, Swift AJ, Condliffe R, Kiely DG. Maximal Exercise Testing Using the Incremental Shuttle Walking Test Can Be Used to Risk-Stratify Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:34-43. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202005-423OC>.
- [97] Badagliacca R, Papa S, Poscia R, Valli G, Pezzuto B, Manzi G, Torre R, Gianfrilli D, Sciomer S, Palange P, Naeije R, Fedele F, Vizza CD. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:306-14. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.015>.
- [98] R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth HJ, Gläser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R, Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:1193-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.135>.
- [99] Yorke J, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Kiely DG, Harries C, Pollock V, Armstrong I. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2014;43:1106-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00127113>.
- [100] McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, Denis M, Howard LS, Lowe G, Mehta S, Murakami N, Wong BA. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801919. <https://doi.org/10.1183/13993003.01919-2018>.
- [101] Aguirre-Camacho A, Stepanous J, Blanco-Donoso LM, Moreno-Jiménez B, Wilburn J, González-Saiz L, McKenna SP. Adaptation and Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPOR) for Use in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:467-73. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.11.007>.
- [102] Bonner N, Abetz L, Meunier J, Sikirica M, Mathai SC. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:161. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-161>.
- [103] McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, Filusch A, Hunsche E, Schüler R, Wiklund I, Peacock A; IRB information for the 5 clinical sites. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res* 2016;17:72. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0388-6>.
- [104] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
- [105] Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>.
- [106] Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Claussen M, Lange TJ, Rosenkranz S. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022;60:2102311. <https://doi.org/10.1183/13993003.02311-2021>.
- [107] Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, Chauat A, Picard F, Horeau-Langlard D, Bourdin A, Jutant EM, Beurnier A, Jevnikar M, Jaïs X, Simonneau G, Montani D, Sitbon O, Humbert M. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102419. <https://doi.org/10.1183/13993003.02419-2021>.
- [108] Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, Elliott CG, Farber HW. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2021;159:337-46. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069>.
- [109] Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, Li W, Opatowsky AR, Landzberg MJ, Jensen AS, Søndergaard L, Estensen ME, Thilén U, Budts W, Mulder BJ, Blok I, Tomkiewicz-Pajak L, Szostek K, D'Alto M, Scognamiglio G, Prokšelj K, Diller GP, Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation* 2017;135:1432-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033>.
- [110] Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2013;218:199-227. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0_9.
- [111] Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.10.056>.
- [112] Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274>.
- [113] Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:567-76. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.565048>.
- [114] Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>.
- [115] Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123-37. <https://doi.org/10.1007/BF03256644>.
- [116] Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, Subías PE, Galiè N, Pfister T, Lemarié JC,

- Simonneau G. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;167:210-7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.08.007>.
- [117] Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204>.
- [118] Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M, Shapiro SM, Tarver JH 3rd, Zwicke DL, Feldman JP, Chakinala MM, Frantz RP, Torres F, Cerkenvenik J, Morris M, Thalim M, Peterson L, Rubin LJ. Treprostinil Administered to Treat Pulmonary Arterial Hypertension Using a Fully Implantable Programmable Intravascular Delivery System: Results of the DeLiVery for PAH Trial. *Chest* 2016;150:27-34. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.005>.
- [119] Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Gall H, Gerhardt Md F, Grimminger F, Grimminger J, Grünig E, Guth S, Halank M, Heine A, Hoeper MM, Klose H, Lange TJ, Meyer K, Neurohr C, Nickolaus K, Olsson KM, Opitz CF, Rosenkranz S, Seyfarth HJ, Warnke C, Wiedenroth C, Ghofrani HA, Ewert R. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1235-1244. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.06.006>.
- [120] Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins IM, Channick R, Badesch D, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson C, Jeffs R; Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-25. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00463-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00463-7).
- [121] Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlöcai K, Galiè N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giordano R, Lang IM. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874-80. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137511>.
- [122] Torres F, Farber H, Ristic A, McLaughlin V, Adams J, Zhang J, Klassen P, Shanahan W, Grundy J, Hoffmann I, Cabell C, Escribano Subías P, Sood N, Keogh A, D'Souza G, Rubin L. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2019;54:1901030. <https://doi.org/10.1183/13993003.01030-2019>.
- [123] Barberà J, Jansa P, Klings E, Ristić A, Keogh A, Solum D, Rao Y, Grover R, Saib I, Sood N. Ralinepag Phase II Open-Label Extension Study in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Ther* 2024;41:1062-74. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02769-7>.
- [124] McLaughlin VV, Channick RN, Deng C, et al. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ralinepag to Improve Treatment Outcomes in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (ADVANCE OUTCOMES). *Am Thorac Soc Int Conf Meet Abstr Am Thorac Soc Int Conf Meet Abstr* 2022:A3591-A3591. https://doi.org/10.1164/AJRCCM-CONFERENCE.2022.205.1_MEETINGABSTRACTS.A3591.
- [125] Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898-907. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq170>.
- [126] Medarov BI, Judson MA. The role of calcium channel blockers for the treatment of pulmonary arterial hypertension: How much do we actually know and how could they be positioned today? *Respir Med* 2015;109:557-64. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.004>.
- [127] Liao K, Mackenzie H, Ait-Oudhia S, Manimaran S, Zeng Y, Akers T, Yun T, de Oliveira Pena J. The Impact of Immunogenicity on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Sotatercept in a Phase III Study of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2024 Mar;115:478-87. <https://doi.org/10.1002/cpt.3116>.
- [128] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopec G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:1478-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>.
- [129] Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Hoeper MM, Humbert M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, de Oliveira Pena J, Lu JT, Manimaran S, Gibbs JSR. Long-Term Effects of Sotatercept on Right Ventricular Function: Results From the PULSAR Study. *JACC Heart Fail* 2023;11:1457-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.030>.
- [130] Jaiswal V, Ang SP, Agrawal V, Borra V, Bandyopadhyay D, Dhakal A, DeMarco T, Fonarow GC. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Open* 2023;3:oead086. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead086>.
- [131] Kingwell K. FDA approves Merck & Co's pulmonary arterial hypertension drug sotatercept. *Nat Rev Drug Discov* 2024;23:327. <https://doi.org/10.1038/d41573-024-00054-y>.
- [132] EMA. Winrevair. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/winrevair>. Accessed 13/10/2024.
- [133] Khan MS, Memon MM, Amin E, Yamani N, Khan SU, Figueredo VM, Deo S, Rich JD, Benza RL, Krasuski RA. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019;156:53-63. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.003>.
- [134] Aggarwal M, Grady RM, Choudhry S, Anwar S, Eghtesady P, Singh GK. Potts Shunt Improves Right Ventricular Function and Coupling With Pulmonary Circulation in Children With Suprasystemic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007964. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007964>.
- [135] Rothman A, Jonas M, Castel D, Tzafiriri AR, Traxler H, Shav D, Leon MB, Ben-Yehuda O, Rubin L. Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy. *EuroIntervention* 2019;15:722-30. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-01082>.
- [136] Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, Burkhoff D. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation* 2017;136:314-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025290>.
- [137] Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, Kühn C, Savale L, Klepetko W. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801906. <https://doi.org/10.1183/13993003.01906-2018>.
- [138] Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, McLaughlin VV, Sitbon O. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401325. <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>.
- [139] Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Muraközy G, Lang G, Hager H, Krenn C, Roth G, Faybik P, Bacher A, Aigner C, Matilla JR, Hoetzenecker K, Hacker P, Lang I, Klepetko W. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:178-85. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx212>.

- [140] Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jaïs X, Fabre D, O'Connell C, Montani D, Stephan F, Sitbon O, Simonneau G, Darteville P, Humbert M, Fadel E. Impact of High-Priority Allocation on Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg* 2017;104:404-11. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.02.034>.
- [141] Blette BS, Moutchia J, Al-Naamani N, Ventetulo CE, Cheng C, Appleby D, Urbanowicz RJ, Fritz J, Mazurek JA, Li F, Kawut SM, Harhay MO. Is low-risk status a surrogate outcome in pulmonary arterial hypertension? An analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2023;11:873-82. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00155-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00155-8).
- [142] McLaughlin VV, Vachieri JL, Oudiz RJ, Rosenkranz S, Galie N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ, Simonneau G, Rubin LJ, Blair C, Langley J, Hoeper MM; AMBITION Study Group. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1286-95. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.09.010>.
- [143] Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, Jenner B, Gaine S, Galie N, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Du Roure C, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson V, Lang IM. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2022;24:205-214. <https://doi.org/10.1002/ehf.2369>. Epub 2021 Nov 21. Erratum in: *Eur J Heart Fail* 2022;24:1453. <https://doi.org/10.1002/ehf.2564>.
- [144] Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, Ulrich S, Saxer S, Bussotti M, Sommaruga M, Ghio S, Gumbiene L, Palevičiūtė E, Jurevičienė E, Cittadini A, Stanziola AA, Marra AM, Kovacs G, Olschewski H, Barberà JA, Blanco I, Spruit MA, Franssen FME, Vonk Noordegraaf A, Reis A, Santos M, Viamonte SG, Demeyer H, Delcroix M, Bossone E, Johnson M. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021;42:2284-95. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa696>.
- [145] Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Corris P, D'Alto M, D'Andrea A, Delcroix M, de Man F, Gaine S, Ghio S, Gibbs S, Gumbiene L, Howard LS, Johnson M, Jurevičienė E, Kiely DG, Kovacs G, MacKenzie A, Marra AM, McCaffrey N, McCaughey P, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Reis A, Santos M, Saxer S, Tulloh RM, Ulrich S, Vonk Noordegraaf A, Peacock AJ. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1800332. <https://doi.org/10.1183/13993003.00332-2018>.
- [146] Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, Furian M, Müller-Mottet S, Keusch S, Bloch KE. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J* 2017;38:1159-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx099>.
- [147] Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, Bader PR, Lichtblau M, Bloch KE. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2019;54:1900276. <https://doi.org/10.1183/13993003.002762019>.
- [148] Ruiter G, Manders E, Happé CM, Schali J, Groepenhoff H, Howard LS, Wilkins MR, Bogaard HJ, Westerhof N, van der Laarse WJ, de Man FS, Vonk-Noordegraaf A. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015;5:466-72. <https://doi.org/10.1086/682217>.
- [149] Wieteska-Milek M, Szmit S, Florczyk M, Kuśmierczyk-Droszcz B, Ryzek R, Kurzyńska M. COVID-19 Vaccination in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Safety Profile and Reasons for Opting against Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 25;9(12):1395. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121395>.
- [150] Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, Wilkens H, Kolb P, Jany B, Held M. Anxiety, Depression, and Health-Related QOL in Patients Diagnosed with PAH or CTEPH. *Lung* 2017;195:759-68. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0052-z>.
- [151] Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, Khan SU, Murad MH, Mookadam F, Figueredo VM, Krasuski RA, Benza RL, Rich JD. Is Anticoagulation Beneficial in Pulmonary Arterial Hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004757. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004757>.
- [152] Hassan HJ, Houston T, Balasubramanian A, Simpson CE, Damico RL, Mathai SC, Hassoun PM, Steppan J, Leary PJ, Kolb TM. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2021;7:00257-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00257-2021>.
- [153] Halvorsen S, Mehili J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, De Hert S, de Laval I, Geisler T, Hinterbuchner L, Ibanez B, Lenarczyk R, Mansmann UR, McGreavy P, Mueller C, Muneretto C, Niessner A, Potpara TS, Ristić A, Sade LE, Schirmer H, Schüpke S, Sillesen H, Skulstad H, Torracca L, Tutarel O, Van Der Meer P, Wojakowski W, Zacharowski K; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43(39):3826-924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>.
- [154] Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, deBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest*. 2013 May;143:1330-6. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0528>.
- [155] Luo J, Shi H, Xu L, Su W, Li J. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e20285. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020285>.
- [156] Groth A, Saxer S, Bader PR, Lichtblau M, Furian M, Schneider SR, Schwarz EI, Bloch KE, Ulrich S. Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018;270:262-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.127>.
- [157] Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF, Blanc PD, Chen J, De Marco T, Chen H. Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension air travel and pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:885-92. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2016>.
- [158] Thamm M, Voswinckel R, Tiede H, Lendeckel F, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Air travel can be safe and well tolerated in patients with clinically stable pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2011;1:239-43. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.83451>.
- [159] Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, Tan L, Furian M, Bloch KE, Ulrich S. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomised crossover trial. *ERJ Open Res* 2021;7:00314-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00314-2021>.

Sotatercept: caratteristiche della tecnologia, somministrazione, aspetti di efficacia e sicurezza

FABRIZIO BERT, GIACOMO SCAIOLI, GIUSEPPINA LO MORO
Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

Introduzione

L'ipertensione polmonare è definita da una pressione arteriosa polmonare media (PAPm) di 20 mmHg o superiore a riposo, confermata tramite cateterismo cardiaco destro. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica l'ipertensione polmonare (IP) in 5 gruppi clinici [1]. In particolare, l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), classificata come Gruppo I, è un raro disturbo caratterizzato da un progressivo aumento della pressione nelle arterie polmonari, che porta alla morte per insufficienza cardiaca destra [2]. I registri sulla IAP riportano tassi di sopravvivenza che variano dal 68% al 93% a un anno e dal 39% al 77% a tre anni [1], con una sopravvivenza mediana di 7 anni [2]. La IAP è caratterizzata da una perdita e un rimodellamento ostruttivo del letto vascolare polmonare [1]. Durante questo processo di rimodellamento vascolare, le cellule endoteliali e della muscolatura liscia delle pareti dei vasi polmonari proliferano e si sviluppano fibrosi e infiammazione. Un fattore chiave di questo processo è la segnalazione disfunzionale della superfamiglia del fattore di crescita trasformante beta (TGF β), inclusi i membri che si legano al recettore dell'attivina di tipo IIA (ActRIIA). Sotatercept è una proteina di fusione IgG-ActRIIA che intrappola attivine e altri ligandi TGF β , attenuando questa segnalazione [3].

Sotatercept (WINREVAIR™, MSD) ha ricevuto la sua prima approvazione il 26 marzo 2024 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti [3] per il trattamento di adulti con IAP (Gruppo 1 della classificazione dell'OMS per l'ipertensione polmonare) per aumentare la capacità di esercizio, migliorare la classe funzionale dell'OMS e ridurre il rischio di eventi di peggioramento clinico [4].

In Europa, il 26 agosto 2024 la Commissione Europea ha approvato il sotatercept per il trattamento della IAP in combinazione con altre terapie in pazienti adulti con Classe Funzionale II o III secondo la classificazione dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di esercizio fisico [5]. In seguito alla suddetta approvazione, sotatercept è la prima e unica terapia per la IAP basata sull'inibizione del segnale delle attivine ad essere approvata in tutti i 27 Stati membri dell'Unione Europea, oltre che in Islanda, Liechtenstein e Norvegia [6]. In precedenza, il sotatercept aveva ottenuto la designazione di *Priority Medicines* (PRIME), un programma lanciato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per sostenere lo sviluppo di farmaci che rispondono a bisogni medici non

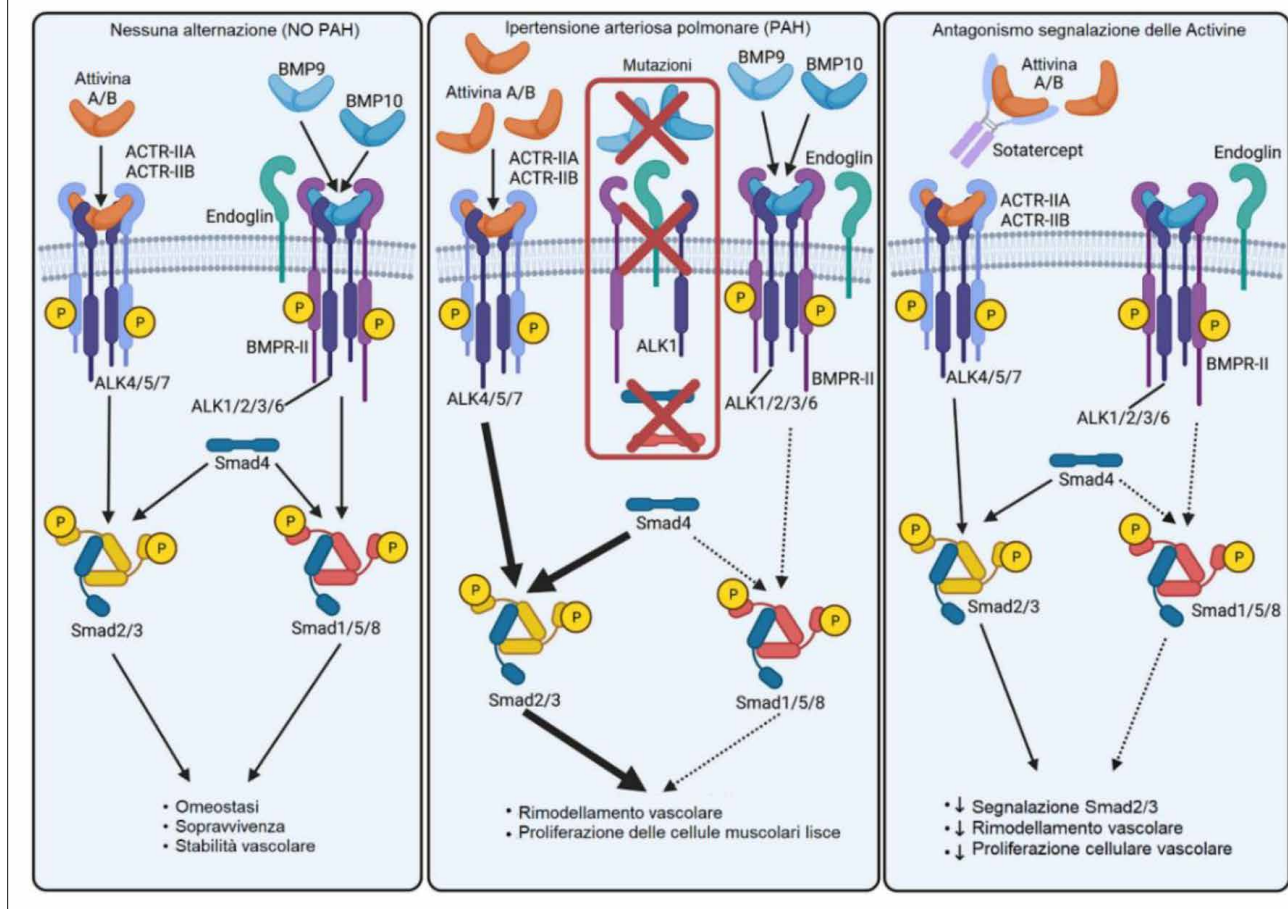
soddisfatti, e la designazione di farmaco orfano, indicante il suo sviluppo per condizioni rare, gravi o croniche, per le quali lo sviluppo commerciale sarebbe stato improbabile senza incentivi. Inoltre, si tratta di un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale, e agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa [7].

Caratteristiche della tecnologia

MECCANISMO D'AZIONE E PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

L'attivina-A, una glicoproteina dimerica che fa parte della famiglia dei ligandi del TGF- β , si lega al recettore di tipo IIA (ActRIIA), influenzando segnali cruciali relativi a infiammazione, proliferazione cellulare, apoptosi e omeostasi dei tessuti. Nei pazienti affetti da IAP, si osserva un aumento dei livelli di attivina-A. Quando l'attivina si lega a ActRIIA, si attivano segnali che promuovono la proliferazione, mentre i segnali anti-proliferativi mediati dal recettore della proteina morfogenetica ossea di tipo II (BMPRII) diminuiscono. Questo squilibrio nei segnali ActRIIA-BMPRII che caratterizza la IAP porta a una proliferazione eccessiva delle cellule vascolari, provocando un rimodellamento anormale.

Sotatercept è costituito da una proteina di fusione ricombinante omodimerica del recettore di tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), che funge da trappola per ligandi, riducendo così l'attivina-A in eccesso e altri ligandi associati ad ActRIIA, inibendo i segnali dell'attivina. Pertanto, sotatercept aiuta a ristabilire l'equilibrio tra segnali che favoriscono la proliferazione (mediati dalla via ActRIIA/Smad2/3) e segnali che la inibiscono (mediati dalla via BMPRII/Smad1/5/8), contribuendo a modulare la proliferazione vascolare [7]. Nella **Figura 1** si riassume il meccanismo di azione principale di sotatercept [2]. Nel pannello di sinistra, si evidenzia la segnalazione mediata da attivina e BMP in condizioni normali. Nel pannello centrale (condizione con IAP), la riduzione genetica di ALK1, BMP9, BMP10, BMPRII, endoglin, Smad4 o Smad8 porta a una diminuzione della segnalazione BMP. Tale riduzione della segnalazione BMP può essere aggravata da uno o più ulteriori fattori scatenanti che possono anche causare un aumento della produzione di attivina-A. Nel pannello di destra, si mostra come il sotatercept intrappoli ligandi per neutralizzare l'attivina e ridurre la segnalazione aberrante di Smad2/3 [2].

Fig. 1. Sotatercept: possibile meccanismo di azione principale. Figura adattata e tradotta da Upton et al., 2022 [21].

Un recente studio biologico su dati da trial di fase II e III ha analizzato l'effetto di sotatercept sui biomarcatori circolanti utilizzando la proteomica su larga scala. I dati mostrano che sotatercept blocca efficacemente le attivine e riduce significativamente altri membri chiave della famiglia BMP/TGF- β , tra cui BMP-9 e BMP-10, confermando quindi gli studi precedenti sulla sua affinità per questi ligandi. Sono stati inoltre osservati cambiamenti sostanziali nei livelli di diversi mediatori infiammatori, come E-selectina, IL-18, CCL18 e MARCO, coinvolti nel reclutamento e attivazione cellulare. Inoltre, si è registrato un aumento di HMOX1 e una diminuzione di GGT1, entrambi cruciali per lo stress ossidativo. È difficile stabilire se questi cambiamenti indichino una riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione grazie al sotatercept o un'attivazione, come avviene con gli agenti anti-PD1. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il ruolo di sotatercept nella modulazione dell'infiammazione e determinare il risvolto clinico di questi risultati [8].

Per quanto riguarda ulteriori caratteristiche di farmacodinamica, i dati principali sono tratti da uno studio di fase III [9] e uno studio di fase II [10], descritti in maniera approfondita nella sezione sull'efficacia e la sicurezza. In entrambi i trial, i pazienti con IAP che hanno ricevuto sotatercept hanno mostrato una riduzione significativa-

mente maggiore della resistenza vascolare polmonare (RVP) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo [11]. La riduzione delle RVP è un parametro fondamentale nel contesto clinico della IAP, in quanto le RVP giocano un ruolo cruciale nella diagnosi, classificazione clinica e stratificazione del rischio e riduzioni delle RVP sono associate a un miglioramento prognostico [12]. È stata osservata anche una riduzione significativamente maggiore rispetto ai valori basali nei livelli di peptide natriuretico N-terminale di tipo pro B (NT-proBNP) nei pazienti trattati con sotatercept rispetto a quelli con placebo [11]. Il NT-proBNP è un biomarcatore consolidato della funzione cardiaca, comunemente utilizzato nella IAP e in altre malattie cardiovascolari. La sua riduzione è associata a un miglioramento della prognosi e livelli elevati di NT-proBNP sono legati a un maggiore rischio di mortalità e ospedalizzazioni [13, 14].

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Sotatercept ha dimostrato di avere una farmacocinetica proporzionale alla dose nei pazienti che hanno ricevuto una dose sottocutanea (SC) di 0,7 mg/kg ogni tre settimane. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo circa 15 settimane di trattamento. L'area sotto la curva (*area under the curve*, AUC) tempo-concentrazione alla condizione di stato stazionario ha mostrato una media

Tab. I. Sotatercept: riassunto caratteristiche. Tabella adattata e tradotta da Kang et al., 2024 [11]

Riassunto caratteristiche SOTATERCEPT	
Nomi alternativi	ACE-011; ACTRIIA-Fc - Merck WINREVAIR & Co; MK-7962; sotatercept-csrk - Merck & Co;
Meccanismo d'azione	Inibitori dell'attivina; Inibitori del fattore di crescita trasformante beta (TGFβ)
Via di somministrazione	Sottocute
Farmacodinamica	Inibisce il segnale dell'attivina per regolare la proliferazione vascolare e migliorare l'emodinamica; riduce le resistenze vascolari polmonari e i livelli di peptide natriuretico di tipo B (proBNP) N-terminale
Farmacocinetica	Farmacocinetica proporzionale alla dose; AUC (area under the curve) 172 µg·d/mL; Cmax (concentrazione massima) 9.7 µg/mL; rapporto di accumulo 2.2; tmax (tempo necessario per raggiungere la Cmax) ≈ 7 giorni, t1/2 (emivita) ≈ 24 giorni; clearance ≈ 0.18 L/giorno; metabolizzato in piccoli peptidi attraverso vie cataboliche
Eventi avversi più frequenti	Mal di testa, epistassi, eruzione cutanea, teleangectasia, diarrea, vertigini, eritema
Codice ATC dell'OMS	C02K-X06 (sotatercept)

geometrica di 172 µg·d/mL, mentre la concentrazione massima del farmaco (Cmax) è risultata di 9,7 µg/mL, con un rapporto di accumulo di 2,2. Somministrato SC, sotatercept presenta una biodisponibilità assoluta di circa il 66%. Il tempo mediano necessario per raggiungere Cmax è di circa 7 giorni dopo l'iniezione ogni 4 settimane. In un modello farmacocinetico applicato a pazienti con IAP, il volume di distribuzione allo stato stazionario è stato stimato intorno a 5,3 L. La sua emivita efficace è di circa 24 giorni, con una clearance di circa 0,18 L/giorno, e si ipotizza che venga metabolizzato in piccoli peptidi attraverso vie cataboliche. Non sono state riscontrate variazioni clinicamente significative nella farmacocinetica di sotatercept in relazione all'età (18-81 anni), al sesso, all'etnia o al grado di compromissione renale. Non sono stati condotti studi sulla farmacocinetica di sotatercept in pazienti con compromissione epatica [11]. La sicurezza e l'efficacia nei minori di 18 anni non sono state stabilite [7].

Un modello di popolazione ha descritto come la farmacocinetica di sotatercept abbia variabilità bassa o moderata. La biodisponibilità di sotatercept è coerente con altri biologici, come gli anticorpi monoclonali, e supporta la formulazione SC del farmaco. È stato osservato che il peso corporeo influisce sulla clearance e sul volume di distribuzione, con un aumento di queste caratteristiche all'aumentare del peso. Inoltre, la clearance tende a diminuire con l'aumento delle concentrazioni basali di albumina. Nessun altro fattore testato è stato identificato come fonte di variabilità interindividuale nella farmacocinetica. In conclusione, i risultati del modello evidenziano caratteristiche farmacocinetiche favorevoli (variabilità bassa o moderata e biodisponibilità tipica), sostenendo sotatercept come agente SC [15].

IMMUNOGENICITÀ

In merito all'immunogenicità, sono stati valutati gli anticorpi contro il farmaco (anti-drug antibodies, ADA) nello studio di fase III STELLAR, in cui i partecipanti con IAP sono stati randomizzati a ricevere sotatercept

o placebo. Sono stati identificati e caratterizzati i partecipanti ADA-positivi per quanto riguarda la presenza di anticorpi neutralizzanti (NAb). Sono stati valutati il profilo farmacocinetico, l'efficacia e la sicurezza in base allo stato di ADA e NAb. Su 162 partecipanti valutabili, 42 (25,9%) sono risultati ADA-positivi, di cui 11 (6,8%) erano anche NAb-positivi. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative tra i sottogruppi ADA-negativi, ADA-positivi/NAb-negativi e ADA-positivi/NAb-positivi, sia per quanto riguarda il profilo farmacocinetico (concentrazione nel tempo, concentrazione media post-dose al termine del trattamento e clearance), sia per l'efficacia (cambiamenti nella distanza percorsa in 6 minuti, RVP e NT-proBNP), sia per la sicurezza (ipersensibilità, reazioni anafilattiche e reazioni nel sito di somministrazione) [16].

In Tabella I sono riassunte alcune caratteristiche chiave di sotatercept [11].

SOMMINISTRAZIONE

Secondo la scheda di Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) [7], sotatercept è disponibile in formulazioni da 45 mg e 60 mg, presentate come polvere e solvente per soluzione iniettabile. Dopo la ricostituzione, la soluzione ha una concentrazione di 50 mg/mL. Il trattamento con sotatercept deve essere iniziato e monitorato da medici con esperienza nella gestione della IAP.

Il trattamento con sotatercept può aumentare i livelli di emoglobina e ridurre la conta piastrinica. Pertanto, prima dell'inizio della terapia, è necessario valutare i livelli di emoglobina e la conta delle piastrine. Il trattamento è controindicato in caso di piastrinopenia persistente (< 50 x 10⁹/L) o in presenza di ipersensibilità a uno dei componenti.

La somministrazione avviene tramite iniezione SC ogni 3 settimane, con dosaggi stabiliti in base al peso corporeo. La dose iniziale raccomandata è di 0,3 mg/kg, seguita, dopo tre settimane, da un incremento alla dose target di 0,7 mg/kg, se i valori di emoglobina e piastrine sono adeguati. Aggiustamenti di dose sono necessari in caso

di aumento dell'emoglobina o riduzione delle piastrine, con monitoraggio regolare dei parametri nelle prime 5 somministrazioni e poi ogni 3-6 mesi.

Le iniezioni SC possono essere somministrate nell'addome, nella parte superiore del braccio o nella coscia. Il paziente, o un *caregiver* adeguatamente formato, può eseguire l'iniezione, ma è comunque previsto un *follow-up* da parte del personale sanitario.

Sotatercept non è raccomandato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e utilizzare contraccettivi efficaci durante la terapia e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose. Durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sua conclusione, l'allattamento deve essere interrotto. Studi sugli animali suggeriscono che sotatercept potrebbe compromettere la fertilità sia maschile che femminile.

Infine, non sono stati condotti studi specifici sulle interazioni farmacologiche di sotatercept [7].

Efficacia e sicurezza

METODI

È stata condotta una *rapid review* per fornire una panoramica sui dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza di sotatercept nei pazienti affetti da IAP. La decisione di condurre una *rapid review* si basa sulla definizione fornita dalla Cochrane, che descrive la *rapid review* come un tipo di sintesi delle evidenze che riunisce e riassume informazioni da diversi studi per fornire informazioni a popolazione, operatori sanitari, ricercatori e *policy maker* in modo sistematico ma veloce, semplificando o omettendo alcune fasi e metodi delle revisioni sistematiche secondo un protocollo trasparente e chiaro [17]. Il protocollo completo della *rapid review* è stato registrato su *Open Science Framework* [18].

L'obiettivo primario è stato quello di sintetizzare le evidenze disponibili sugli *outcome* di efficacia e gli eventi avversi di sotatercept. È stato seguito il *framework* PICO: *Population*: qualsiasi popolazione con diagnosi di IAP; *Intervention*: trattamento con sotatercept; *Comparator*: qualsiasi, inclusi placebo, terapie alternative o nessun trattamento; *Outcome*: tutti i possibili *outcome* di efficacia e sicurezza.

Si è deciso di includere sia revisioni che studi primari pubblicati in inglese riguardanti efficacia e/o sicurezza di sotatercept per il trattamento della IAP, escludendo studi preclinici, studi focalizzati su altri aspetti rispetto a efficacia/sicurezza (e.g. farmacocinetica, immunogenicità, *biomarkers*), revisioni generali sull'ipertensione polmonare, *case report*, modelli matematici, commenti/lettere senza dati originali e studi focalizzati su altre patologie (e.g. malattie ematologiche, osteoporosi, tumori).

La strategia di ricerca è stata implementata il 6 settembre 2024. Studi rilevanti pubblicati successivamente sono stati identificati attraverso ricerche mirate e citati nei Risultati, ma non sono stati inclusi formalmente nel processo di revisione. Le fonti informative hanno in-

cluso i *database PubMed, Scopus e ClinicalTrials.gov*, con una ricerca manuale aggiuntiva su *Embase* cercando acronimo e/o codice di ogni *trial* non completo trovato su *ClinicalTrials.gov* per verificare l'eventuale ulteriore presenza di dati preliminari rispetto alle banche dati utilizzate. I risultati della ricerca sono stati importati nel *software Rayyan* [19] per migliorare l'efficienza nel processo di *screening*. Dopo una fase pilota di *screening* su titolo e abstract, condotta su un campione del 5% di studi da parte del *team*, il processo di selezione è stato completato da un singolo revisore, con discussioni collegiali in caso di dubbi. La selezione dei *full text* è stata eseguita con la stessa metodologia.

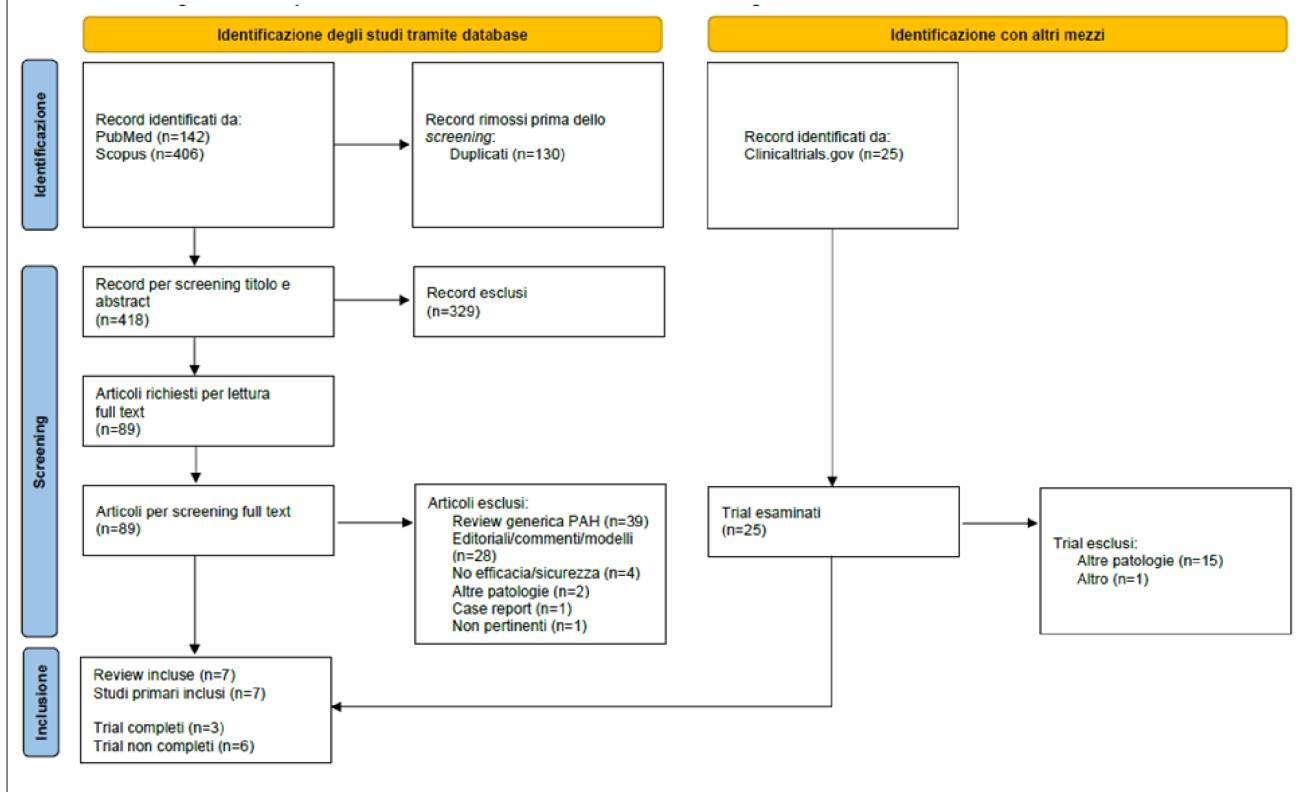
Per l'estrazione dei dati, si è iniziato mappando tutti gli studi sull'efficacia e la sicurezza di sotatercept, considerando sia gli studi primari sia le revisioni. Secondo la Cochrane, quando vengono identificate revisioni, è possibile estrarre i dati direttamente da tali lavori [17]. È stato quindi scelto un approccio di sintesi narrativa per presentare i risultati, suddividendoli per tipo di *trial* e dando priorità alle informazioni riassuntive delle revisioni più recenti. Inoltre, sono stati integrati i dati provenienti dagli studi primari per fornire una panoramica completa. Infine, sono stati inclusi i dati delle metanalisi esistenti, offrendo così evidenze riassuntive e garantendo una visione complessiva dello stato attuale della ricerca sull'efficacia e la sicurezza di sotatercept.

Per fornire informazioni sulla qualità degli studi chiave considerati, è stata effettuata una valutazione del rischio di *bias* per i *trial* controllati randomizzati (RCT) che costituiscono la base delle evidenze principali sul sotatercept, così come per le metanalisi da cui sono stati estratti i dati aggregati. Per la valutazione degli RCT, è stato scelto di utilizzare il *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomised Trials* (RoB2) [20]. Si è considerato come *outcome* per l'*assessment* il miglioramento della capacità di esercizio fisico, per il quale il sotatercept è stato approvato in Europa [5], attraverso la misurazione della distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti (*6-Minute Walking Distance*, 6MWD). Per le revisioni sistematiche con metanalisi si è scelto lo strumento AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) [21].

RISULTATI

Sono stati identificati un totale di 548 *record* su *PubMed* e *Scopus*. Da questi sono stati selezionati 14 *paper* (Fig. 2): 7 *review* e 7 studi primari. Tra le *review*, 4 erano revisioni sistematiche con metanalisi [22-25], una era una revisione sistematica [26] e due revisioni di letteratura [11, 27]. Il *paper* di Nikitin et al. [26] è il riassunto di una revisione sistematica eseguita dall'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), il cui testo completo è disponibile sul sito dell'ICER [28]. Sei *review* sono state pubblicate nel 2024 [11, 22-24, 26, 27] e una nel 2023 [25].

Gli studi primari (uno pubblicato nel 2024 [29], 5 nel 2023 [9, 30-33] e uno nel 2021 [10]) erano tutti inclusi in almeno una delle revisioni. Dalla bibliografia

Fig. 2. Rapid review su efficacia e sicurezza di sotatercept: diagramma di flusso PRISMA [35].

delle revisioni, è stato inoltre trovato un *abstract* con dati preliminari non rilevato dalla ricerca bibliografica [34]. Tra gli studi primari, uno era un *trial* di fase III RCT in doppio cieco [9], uno un *trial* di fase II RCT in doppio cieco [10], uno un'estensione *open label* dell'RCT di fase II [10], uno un *trial* di fase IIa *open label* a braccio singolo [29] e tre erano analisi secondarie tratte da alcuni di questi *trial* [30, 31, 33]. Su *Clinicaltrials.gov* sono stati identificati 25 *trial* cercando sotatercept (Fig. 2). Il 64% dei *trial* sono stati esclusi: 15 avevano come *target* altre patologie (malattie ematologiche, tumori, osteoporosi) o altri gruppi di ipertensione polmonare diversi da IAP, uno era un *trial* di fase II dedicato allo studio di un *biomarker* per monitorare il rimodellamento vascolare polmonare indotto da sotatercept. Tra i 9 *trial* inclusi: tre sono stati completati ed è stato pubblicato almeno un articolo in merito (trovati nella ricerca su *PubMed* e *Scopus*) [9, 10, 29]; 6 non erano stati completati e non erano stati pubblicati articoli quando è stata eseguita la *rapid review*. Non sono stati trovati *abstract* con dati preliminari di questi ultimi 6 *trial* su *Embase*. Dati preliminari su un *trial* non completato sono stati trovati grazie alla bibliografia delle revisioni, come anticipato nel paragrafo precedente [34]. Sulla base degli aggiornamenti disponibili dopo la conclusione della *rapid review*, due *trial* di fase III sono stati completati e per un ulteriore *trial* di fase III sono state pubblicate analisi intermedie, come descritto nelle sezioni successive.

Efficacia

TRIAL DI FASE II

Il primo studio di fase II pubblicato è stato PULSAR (NCT03496207), un *trial* randomizzato controllato multicentrico e in doppio cieco, i cui risultati si riferiscono a un *follow up* di 24 settimane. Sono stati assegnati 106 adulti a ricevere ogni 3 settimane – in aggiunta alla terapia di base – sotatercept SC alla dose di 0,3 mg/kg (n=32) o sotatercept SC alla dose di 0,7 mg/kg (n=42) o un placebo (n=32). L'*endpoint* primario era il cambiamento delle RVP alla 24^a settimana rispetto al valore basale [10]. I pazienti idonei dovevano avere 18 anni o più, diagnosi di IAP (gruppo 1 della classificazione dell'OMS) in CF-OMS II o III, essere stabili con una terapia di base per la IAP da almeno 90 giorni prima dell'inizio dello studio e non essere in gravidanza o allattamento. I pazienti con sottotipi di IAP associati a malattie porto-polmonari, schistosomiasi e infezione da HIV sono stati esclusi dallo studio. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti alla *baseline* erano simili nei tre gruppi di trattamento [10, 11].

Il trattamento con sotatercept SC 0,3 o 0,7 mg/kg ha determinato riduzioni significative delle RVP rispetto al placebo. Alla settimana 24, il cambiamento medio con metodo dei minimi quadrati (*least-squares mean change*) rispetto alla *baseline* delle RVP è stata di $-162,2 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ nei pazienti trattati con sotatercept 0,3 mg/kg, $-255,9 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ nei pazienti trattati con sotatercept 0,7 mg/kg e $-16,4 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ nei pazienti che riceveva-

Tab. II. Risultati di PULSAR (NCT03496207) (Trial di Fase II). Adattata e tradotta da PULSAR [10]

Endpoint	Sotatercept 0,3 mg/kg (n=32)	Sotatercept 0,7 mg/kg (n=42)	Sotatercept: entrambi i gruppi (n=74)
Endpoint primario			
Resistenza vascolare polmonare dyn-sec-cm⁻⁵			
Differenza media rispetto al placebo (IC 95%) [^]	-145,8 (-241,0;-50,6)	-239,5 (-329,3;-149,7)	-198,9 (-281,5;-116,3)
Endpoint secondari			
Test del cammino in 6 minuti m			
Differenza media rispetto al placebo (IC 95%) [^]	29,4 (3,8;55,0)	21,4 (-2,8;45,7)	24,9 (3,1;46,6)
NT-proBNP pg/ml			
Differenza media rispetto al placebo (IC 95%) [^]	-931,5 (-1353,2;-509,7)	-651,0 (-1043,3;-258,7)	-772,1 (-1125,2;-419,1)
Escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale cm			
Differenza media rispetto al placebo (IC 95%) [^]	0,0 (-0,15;0,15)	-0,1 (-0,2;0,08)	-0,0 (-0,16;0,09)

[^] Differenza media con metodo dei minimi quadrati rispetto al placebo (IC 95%).

no placebo. La differenza media con metodo dei minimi quadrati (*least-squares mean difference*) tra coloro che ricevevano sotatercept 0,3 mg/kg e coloro che ricevevano placebo è stata di -145,8 dyn-s/cm⁻⁵ ($p = 0,003$); e di -239,5 dyn-s/cm⁻⁵ ($p < 0,001$) tra i riceventi sotatercept 0,7 mg/kg e placebo (**Tab. II**) [10, 11]. Sono stati inoltre valutati alcuni *endpoint* secondari per esplorare l'efficacia di sotatercept, mostrando alcuni miglioramenti significativi nell'esercizio (6MWD) e nei livelli di NT-proBNP (**Tab. II**) [10, 27]. Sebbene non sia stata fatta inferenza statistica, è interessante notare che il miglioramento di almeno una CF-OMS è stato riportato nel 12% dei pazienti riceventi placebo, 31% dei pazienti trattati con sotatercept 0,3 mg/kg e 17% nei pazienti trattati con sotatercept 0,7 mg/kg. I pazienti con un evento di peggioramento clinico sono stati, rispettivamente, il 6%, lo 0% e il 2% [10]. In merito a misure sulla qualità di vita, non sono emerse differenze significative tra i gruppi in studio [10, 28].

Consecutivamente al *trial* PULSAR, è stato previsto un periodo di estensione dello studio di 18 mesi in aperto (*open-label extension*: PULSAR-OLE) [32]. L'obiettivo primario dello studio era valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine del sotatercept. Tuttavia, sono state condotte anche analisi sull'efficacia del farmaco, indipendentemente dalla dose somministrata. I pazienti che avevano completato il periodo in doppio cieco dello studio PULSAR potevano accedere al periodo di estensione ($n=97$). In questo periodo, i pazienti che avevano ricevuto sotatercept durante la fase in doppio cieco hanno proseguito con l'ultimo dosaggio ricevuto (coorte sotatercept/sotatercept, $n=67$), mentre i pazienti inizialmente trattati con placebo sono stati riassegnati casualmente a ricevere sotatercept alla dose di 0,3 o 0,7 mg/kg (coorte placebo/sotatercept, $n=30$). Le caratteristiche demografiche e cliniche di base dei pazienti erano generalmente simili nei gruppi di trattamento e rispetto alla popolazione iniziale dello studio PULSAR [11, 32].

Nella coorte placebo/sotatercept si sono verificati miglioramenti significativi dalla *baseline* ai mesi 18-24, per quanto riguarda RVP (-223 dyn-sec-cm⁻⁵, $p < 0,0001$), 6MWD (61 m, $p < 0,0001$), CF-OMS (-0,6, $p < 0,0001$) e NT-proBNP (-506,2 pg/mL, $p = 0,0004$). Miglioramenti simili sono stati osservati per alcuni parametri emodinamici. La PAPm e la pressione dell'atrio destro sono risultate significativamente ridotte rispetto ai valori basali tra i mesi 18 e 24: la PAPm si è ridotta di 10,7 mmHg e la pressione dell'atrio destro di 3,9 mmHg (entrambi $p < 0,0001$). L'indice cardiaco, la gittata cardiaca e la pressione di incuneamento polmonare non hanno mostrato cambiamenti significativi.

Nella coorte sotatercept/sotatercept, i miglioramenti nelle RVP, nella 6MWD e nei livelli di NT-proBNP sono stati mantenuti nel periodo tra 18 e 24 mesi, senza cambiamenti significativi. È stata osservata una differenza significativa nel punteggio della CF-OMS dal termine del periodo di trattamento controllato con placebo fino ai mesi 18-24, suggerendo un possibile miglioramento continuo dello stato funzionale oltre le 24 settimane di trattamento. La percentuale di pazienti trattati con sotatercept che ha raggiunto la CF-OMS I è aumentata dal 7,5% al termine delle 24 settimane di PULSAR al 20,6% al termine del *follow-up* di PULSAR-OLE. È importante sottolineare che, a 18 e 24 mesi, sia la coorte sotatercept/sotatercept sia la coorte placebo/sotatercept hanno riportato un miglioramento simile negli endpoint di efficacia, dimostrando come i pazienti inizialmente randomizzati al placebo abbiano raggiunto gli stessi risultati dei pazienti trattati dall'inizio con sotatercept [11, 27, 28, 32]. In un'analisi esplorativa su dati di PULSAR e PULSAR-OLE, è stato valutato l'effetto del sotatercept sulla funzione del ventricolo destro utilizzando l'ecocardiografia. Nello studio PULSAR, i partecipanti trattati con sotatercept hanno mostrato miglioramenti nell'indice dell'area a fine diastole del ventricolo destro, nell'indice dell'area a fine sistole del ventricolo destro, nella pressione sistoli-

ca dell'arteria polmonare (PAPs), nel rapporto tra escursione sistolica del piano anulare della tricuspide e PAPs (TAPSE/ PAPs), nel cambiamento dell'area funzionale del ventricolo destro e nella pressione dell'atrio destro. Non sono stati osservati cambiamenti nella TAPSE o nella gittata cardiaca. Nello studio PULSAR-OLE, i partecipanti del gruppo sotatercept/sotatercept hanno mantenuto i miglioramenti sopra menzionati. Inoltre, la TAPSE è migliorata, mentre la gittata cardiaca è rimasta invariata. I partecipanti del gruppo placebo-sotatercept hanno registrato miglioramenti negli stessi parametri ecocardiografici, ma non ci sono stati cambiamenti nella TAPSE. Non sono stati riportati cambiamenti significativi nella funzione del ventricolo sinistro né durante PULSAR né durante PULSAR-OLE. Pertanto, il trattamento con sotatercept dei pazienti con IAP è stato associato a un miglioramento della funzione del ventricolo destro, il che richiede ulteriore validazione negli studi futuri [27, 33].

Oltre a PULSAR, è stato pubblicato un altro studio di fase II (SPECTRA, NCT03738150) [11, 29]. SPECTRA è stato uno studio esplorativo di fase 2a, a braccio singolo e in aperto, condotto in due centri negli Stati Uniti, con un periodo di trattamento di 24 settimane e un'estensione di 18 mesi. Sono stati arruolati pazienti adulti con IAP in CF-OMS III (n=21), i quali hanno ricevuto sotatercept somministrato SC ogni 21 giorni, con una dose iniziale di 0,3 mg/kg aumentata a 0,7 mg/kg. L'endpoint primario era il cambiamento nel consumo massimo di ossigeno (VO₂) rispetto al basale alla settimana 24. Si è osservato un miglioramento significativo del VO₂ massimo: un incremento medio di 102,74 (deviazione standard: 164,81) mL/min (p=0,0097), pari a un aumento percentuale del 13,84% (21,76; p=0,0086). Questo miglioramento è stato considerato clinicamente rilevante e si è mantenuto fino alla settimana 48, con un aumento medio di 145,59 (deviazione standard: 188,32) mL/min (p=0,0034) e un incremento percentuale del 19,18% (26,60; p=0,0056) rispetto al basale.

Gli endpoint secondari includevano il miglioramento della ventilazione per minuto rispetto alla produzione di anidride carbonica, la gittata cardiaca, l'indice cardiaco, il volume di eiezione del ventricolo destro, la PAPm, la differenza di contenuto di ossigeno artero-venoso, il carico di lavoro, la pressione dell'atrio destro e la pressione di incuneamento polmonare. Gli endpoint secondari di *imaging* con risonanza magnetica cardiaca includevano i cambiamenti del volume di eiezione, del volume di fine sistole e di fine diastole del ventricolo destro, della frazione di eiezione e della massa ventricolare destra. Altri endpoint secondari includevano le RVP, la 6MWD, i livelli di NT-proBNP e il miglioramento della CF-OMS.

A riposo, si sono osservate riduzioni significative delle RVP, della pressione arteriosa polmonare media, della pressione dell'atrio destro e della pressione di incuneamento polmonare rispetto ai valori iniziali. Non ci sono stati cambiamenti significativi nella gittata cardiaca a riposo alla settimana 24, ma alla settimana 48 si è nota una riduzione significativa. Anche la gittata sistolica non ha mostrato cambiamenti alla settimana 24, ma è diminuita alla settimana 48. I livelli di NT-proBNP sono diminuiti in modo significativo e la 6MWD è aumentata sia alla settimana 24 che alla 48. Si sono osservati ulteriori miglioramenti negli endpoint cardiopolmonari, come l'efficienza ventilatoria, la riduzione della PAPm di picco, un aumento del carico di lavoro, e una riduzione delle pressioni atriali e polmonari. L'*imaging* ha mostrato una riduzione dei volumi del ventricolo destro, ma la frazione di eiezione e la massa ventricolare destra non hanno mostrato cambiamenti significativi fino alla settimana 24. Alla settimana 48, la massa ventricolare destra è diminuita. Infine, in merito al miglioramento dello stato funzionale alla settimana 48: il 35% dei pazienti è passato alla classe funzionale I e il 50% alla classe funzionale II, mentre il 15% è rimasto nella classe III. Nonostante i limiti dello studio, come la dimensione ridotta del campione e l'assenza di gruppo di controllo, SPECTRA ha mostrato risultati importanti. In un gruppo di pazienti con ipertensione polmonare avanzata già in terapia di base, il trattamento con sotatercept è stato associato a miglioramenti nel VO₂, nello scambio gassoso, nell'estrazione periferica dell'ossigeno e nella riduzione del postcarico del ventricolo destro sia a riposo che durante l'esercizio, mostrando promettenti risultati da approfondire con studi più robusti [29].

In **Tabella III** è riportato, inoltre, il *trial* di fase II attualmente in corso per valutare sicurezza e efficacia di sotatercept nella popolazione pediatrica (MOONBEAM).

TRIAL DI FASE III

STELLAR (NCT04576988) [9] è il primo studio di fase III pubblicato che vada a valutare l'efficacia di sotatercept. Si tratta di un RCT multicentrico in doppio cieco il cui *primary endpoint* è stato il cambiamento dalla *baseline* alla 24^a settimana nella 6MWD in pazienti adulti con IAP. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere iniezioni SC di sotatercept (dose iniziale di 0,3 mg/kg, dose target di 0,7 mg/kg; n=163) o placebo (n=160) ogni 3 settimane per 24 settimane, in aggiunta alla terapia di supporto per la IAP [11, 28]. Nel *trial* STELLAR, i pazienti idonei dovevano avere un'età pari o superiore a 18 anni, con diagnosi confermata di IAP del Gruppo 1 secondo la classificazione dell'OMS, e IAP sintomatica di CF-OMS II o III. Dovevano inoltre presentare una

Tab. III. Sotatercept: trial di fase II in corso. Informazioni tratte da clinicaltrials.gov [36].

Titolo	Acronimo Codice Stato	Design Completamento atteso	Obiettivo primario
<i>Study to Evaluate Sotatercept (MK-7962) in Children With Pulmonary Arterial Hypertension</i>	MOONBEAM NCT05587712 Reclutamento	Singolo gruppo; in aperto Settembre 2028	Valutare sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica a 24 settimane in pazienti con età tra 1 anno e 18 anni con IAP (OMS Gruppo 1)

RVP basale ≥ 400 dynes·s/cm⁻⁵, una pressione capillare polmonare o una pressione telediastolica ventricolare sinistra ≤ 15 mmHg, e una distanza percorsa nel test dei 6 minuti di cammino compresa tra 150 e 500 metri, ripetuto due volte durante lo *screening*. I pazienti dovevano essere in trattamento stabile con terapia di supporto per la IAP e diuretici da almeno 90 giorni prima dello *screening*. I criteri di esclusione includevano diagnosi di IAP associata a HIV, ipertensione portale, schistosomiasi o malattia veno-occlusiva polmonare. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti alla *baseline* erano generalmente simili nei due gruppi di trattamento [9, 11].

Considerando l'*endpoint* primario, ovvero la variazione rispetto alla *baseline* nel 6MWD alla settimana 24, questo test è una valutazione validata della capacità di esercizio nei pazienti con IAP e può essere riportato come differenza assoluta in metri (m) [37]. È stato inoltre utilizzato l'approccio di Hodges-Lehmann, richiesto dalla FDA, che consente confronti più accurati tra gruppi di trattamento con dimensioni campionarie diverse o distribuzioni non normali, poiché tiene conto della variabilità all'interno di ciascun gruppo, e non solo della media complessiva [9, 28].

Nell'analisi predefinita dal protocollo, la variazione mediana rispetto ai valori basali nella distanza percorsa in 6 minuti alla settimana 24 è stata di 34,4 m nei pazienti trattati con sotatercept, rispetto a 1,0 m nei pazienti trattati con placebo. La differenza stimata tra i gruppi ha significativamente favorito sotatercept, con un miglioramento di 40,8 metri rispetto al placebo secondo l'approccio Hodges-Lehmann (IC 95%: 27,5-54,1 m; $p < 0,001$) [9, 11]. Sebbene non esista un consenso unanime su quale sia la differenza minima clinicamente significativa per il 6MWD, una recente meta-analisi ha suggerito un valore di circa 33 metri [38]. Inoltre, il trattamento con sotatercept ha portato a una percentuale maggiore di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento di almeno 30 metri nel 6MWD rispetto al placebo (53% contro 22%) [9, 28].

Il beneficio di sotatercept rispetto al placebo è emerso nella maggior parte dei sottogruppi considerati, tra cui i sottogruppi definiti da sesso, sottotipo di IAP, terapie di supporto preesistenti, utilizzo di prostaciclina per infusione, CF-OMS e RVP basale. In alcuni sottogruppi, come i pazienti con IAP ereditaria, IAP indotta da farmaci o tossine, malattie del tessuto connettivo o cardiopatie congenite con riparazione dello *shunt*, così come in quelli trattati con monoterapia di supporto per la IAP, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% era al di sotto di zero. Tuttavia, poiché non sono state applicate correzioni per la molteplicità delle analisi, questi intervalli di confidenza non permettono di trarre conclusioni definitive sugli effetti del trattamento nei sottogruppi [9, 11].

Inoltre, sono stati valutati nove *endpoint* secondari: miglioramento multicomponente (definito con il miglioramento di 6MWD, NT-proBNP, CF-OMS), variazione delle RVP, cambiamento del livello di NT-proBNP, miglioramento della CF-OMS, tempo al decesso o peggioramento clinico, *French risk score* (definito con il raggiungimento di 3 criteri di basso rischio: CF-OMS I o II, 6MWD > 440 m e livello di NT-proBNP < 30 pg/mL), e variazioni nei punteggi dei domini "Impatto fisico", "Sintomi cardiopolmonari" e "Impatto cognitivo/emotivo" del questionario PAH-SYMPACT (*Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact*). Tutti questi *endpoint* sono stati valutati alla settimana 24, ad eccezione del tempo al decesso o peggioramento clinico, che è stato misurato quando l'ultimo paziente ha completato la visita della settimana 24 [9].

Sono stati riscontrati cambiamenti significativi per ciascun *endpoint* secondario (come indicato nella **Tabella IV**), ad eccezione del dominio "Impatto cognitivo/emotivo" del questionario PAH-SYMPACT. Tuttavia, è da notare che oltre il 40% dei partecipanti ha riportato valori mancanti nel questionario PAH-SYMPACT, rendendo quindi il risultato poco robusto [9, 28].

La revisione dell'ICER evidenzia alcuni aspetti da considerare nell'interpretazione dei risultati di STELLAR, soprattutto in relazione alla rappresentatività di specifici sottogruppi di pazienti. In particolare, alcune popolazioni – come i pazienti con IAP associata a malattie del tessuto connettivo, cardiopatie congenite o forme indotte da farmaci o tossine – erano presenti in proporzioni inferiori rispetto a quanto osservato nei registri clinici. Questo elemento non invalida i risultati, ma suggerisce la necessità di ulteriori dati per comprendere appieno la risposta al trattamento in questi gruppi, tradizionalmente più complessi da trattare.

Allo stesso modo, il profilo di efficacia a lungo termine, incluso l'impatto sulla mortalità e il potenziale effetto modificante la malattia, richiede un *follow-up* più esteso, coerentemente con quanto accade per tutte le terapie innovative introdotte in ambito di IAP. Il tema dell'interruzione del trattamento e della risposta nei pazienti più gravi (CF-OMS IV) o di nuova diagnosi rimane un'area di ricerca aperta, ma non rappresenta una criticità specifica del farmaco, quanto piuttosto una normale fase di maturazione dell'evidenza.

Infine, sebbene nei *trial* non sia emerso un impatto marcato sulle misure generiche di qualità della vita, sono stati osservati miglioramenti in *endpoint* clinici di rilevanza diretta per i pazienti. La limitata diversità etnica è comune alla maggior parte degli studi in IAP e rappresenta un elemento su cui la ricerca sta progressivamente evolvendo.

Alcuni dei limiti evidenziati nella revisione condotta dall'ICER risultano superati da studi successivamente pubblicati nel 2025, che saranno discussi nei paragrafi seguenti.

Dai dati raccolti per il *trial* STELLAR, sono stati inoltre pubblicati altri due studi con delle analisi secondarie di interesse per la valutazione dell'efficacia del sotatercept [27, 30, 31].

Un'analisi post hoc dello studio STELLAR ha valutato i dati provenienti da cateterismo cardiaco destro ed ecocardiografia, eseguiti alla *baseline* e alla 24^a settimana. L'analisi è stata condotta su un sottoinsieme di partecipanti rispetto al campione totale dello studio STELLAR

Tab. IV. Risultati di STELLAR (NCT04576988) (Trial di Fase III). Adattata e tradotta da STELLAR [9].

Endpoint	Sotatercept (n=163)	Placebo (n=160)
Endpoint Primario		
Test del cammino in 6 minuti m (IC 95%)		
Stima della variazione mediana rispetto ai valori basali	34,4 (33,0;35,5)	1,0 (-0,3;3,5)
Stima di Hodges-Lehmann*	40,8 (27,5;54,1)	
Endpoint Secondari		
Miglioramento multicomponente		
Numero di partecipanti che hanno raggiunto i 3 criteri/totale partecipanti	63/162	16/159
Percentuale (IC 95%)*	38,9 (31,3;46,9)	10,1 (5,9;15,8)
Resistenza vascolare polmonare dyn-sec-cm-5 (IC 95%)		
Stima della variazione mediana rispetto ai valori basali	-165,1 (-176,0;-152,0)	32,8 (26,5;40,0)
Stima di Hodges-Lehmann*	-234,6 (-288,4;-180,8)	
NT-proBNP pg/ml (IC 95%)		
Stima della variazione mediana rispetto ai valori basali	-230,3 (-236,0;-223,0)	58,6 (46,0;67,0)
Stima di Hodges-Lehmann*	-441,6 (-573,5;-309,6)	
Classe funzionale OMS		
Numero di partecipanti con miglioramento a 24 settimane/totale partecipanti	48/163	22/159
Percentuale (IC 95%)*	29,4 (22,6;37,1)	13,8 (8,9;20,2)
Tempo al decesso morte o all'evento di peggioramento clinico non fatale		
Hazard ratio (IC 95%)*	0,16 (0,08;0,35)	
French risk score		
Numero di partecipanti a basso rischio/totale partecipanti	64/162	29/159
Percentuale (IC 95%)*	39,5 (31,9;47,5)	18,2 (12,6;25,1)
PAH-SYMPACT "Impatto fisico" (IC 95%)		
Stima della variazione mediana rispetto ai valori basali	-0,13 (-0,15;0,00)	0,01 (0,00;0,13)
Stima di Hodges-Lehmann*	-0,26 (-0,49;-0,04)	
PAH-SYMPACT "Sintomi cardiopolmonari" (IC 95%)		
Stima della variazione mediana rispetto ai valori basali	-0,12 (-0,14;-0,08)	-0,01 (-0,03;0,00)
Stima di Hodges-Lehmann*	-0,13 (-0,26;-0,01)	
PAH-SYMPACT "Impatto cognitivo/emotivo" (IC 95%)		
Stima della variazione mediana rispetto ai valori basali	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)
Stima di Hodges-Lehmann	-0,16 (-0,40;0,08)	

Tutti gli endpoint sono valutati alla settimana 24, ad eccezione del tempo al decesso o peggioramento clinico, che è stato misurato quando l'ultimo paziente ha completato la visita della settimana 24. Stima di Hodges-Lehmann: Stima di Hodges-Lehmann della variazione rispetto al placebo (IC 95%)

* p-value <0,05 secondo il test considerato più appropriato

(n=298 per cateterismo cardiaco; n=275 per ecocardiografia) [27, 30]. Considerando gli effetti valutati tramite cateterismo cardiaco destro, il trattamento con sotatercept, rispetto al placebo, ha portato a riduzioni significative rispetto al basale della PAPm (-13,9 mmHg, IC 95% -16,0; -11,8) e delle resistenze vascolari polmonari (-254,8 dyn-s-cm⁻⁵, IC 95% -309,0; -200,6). La pressione media dell'atrio destro è diminuita significativamente di -2,7 mmHg (IC 95% -3,5; -1,9). La riduzione della PAPm ha determinato miglioramenti nella compliance dell'arteria polmonare (0,58 mL-mmHg-1, IC 95%

0,39; 0,76), nell'elasticità dell'arteria polmonare (-0,42 mmHg-mL-1-battito-1, IC 95% -0,52; -0,32), nell'efficienza cardiaca (0,48 mL-battito-1-mmHg-1, IC 95% 0,37; 0,60), nel lavoro del ventricolo destro (-0,85 g-m, IC 95% -1,07; -0,64) e nella potenza del ventricolo destro (-32,70 mmHg-L-min-1, IC 95% -40,86; -24,53). Nella popolazione complessiva analizzata, non sono stati osservati cambiamenti significativi tra i gruppi in termini di gittata cardiaca, indice cardiaco, volume sistolico e indice del volume sistolico. Gli effetti del trattamento con sotatercept sui parametri ecocardiografici hanno mostra-

to che non vi è stato un cambiamento significativo tra i gruppi nella TAPSE. Tuttavia, le riduzioni significative della PAPs (-18,52 mmHg, IC 95% -24,07; -12,96) hanno determinato un miglioramento nel rapporto TAPSE/PAPs di 0,12 mm-mmHg-1 (IC 95% 0,09; 0,16). Inoltre, è stato osservato un miglioramento significativo nel cambiamento dell'area frazionale del ventricolo destro del 2,04% (IC 95% 0,03%; 4,05%). Alla settimana 24, una percentuale maggiore di partecipanti nel gruppo sotatercept rispetto al gruppo placebo è stata classificata con un grado di rigurgito tricuspide "nessuno" (24,1% contro 2,3%) o "minimo" (52,5% contro 33,8%), mentre una percentuale inferiore di partecipanti nel gruppo sotatercept è stata classificata con rigurgito tricuspide "lieve" (14,9% contro 42,1%), "moderato" (5,0% contro 15,8%) o "grave" (0,7% contro 3,0%) ($p < 0,0001$). La struttura e la funzione del cuore sinistro sono rimaste in gran parte invariate dopo il trattamento con sotatercept, anche se è stata osservata una piccola ma significativa riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro del -2,06% (IC 95% -3,79%; -0,33%). I volumi del ventricolo sinistro sono rimasti stabili, senza cambiamenti significativi tra i gruppi nell'indice del volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro. I risultati di queste analisi da STELLAR suggeriscono che il sotatercept possa ridurre significativamente le pressioni polmonari, migliorare la *compliance* dell'arteria polmonare e il *coupling* ventricolo destro-arteria polmonare, ridurre il rigurgito tricuspide e il carico cardiaco, e migliorare la funzione del cuore destro nei pazienti con IAP [30]. Infine, in un sottogruppo di pazienti degli studi STELLAR ($n=28$) e PULSAR ($n=7$), sono stati analizzati i gas arteriosi e la capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO) prima del trattamento e alla settimana 24. Alla settimana 24, la DLCO era aumentata del 4% nel gruppo trattato con sotatercept, mentre nel gruppo placebo si era registrata una diminuzione del 4% ($p < 0,001$). Inoltre, la pressione parziale arteriosa di ossigeno era aumentata di 3 mmHg nel gruppo sotatercept, rispetto a una diminuzione di 2 mmHg nel gruppo placebo ($p=0,026$). In questo studio preliminare, non sono state osservate variazioni significative nella pressione parziale di anidride carbonica, saturazione arteriosa dell'ossigeno e nel gradiente alveolo-arterioso di ossigeno. I dati suggeriscono che il sotatercept possa migliorare la capacità di diffusione polmonare nei pazienti con IAP.

Al momento della conduzione della *rapid review* sono stati inclusi quattro *trial* di fase III in corso, condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di sotatercept su diverse popolazioni [36]. Tra questi, un *trial* (NCT05818137) risulta ancora in corso con completamento previsto per febbraio 2026: si tratta di uno studio a singolo gruppo e in aperto, attualmente attivo ma non più in arruolamento, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di sotatercept in una popolazione giapponese con IAP [36]. In merito agli altri *trial* identificati su *clinicaltrials.gov*, sulla base degli aggiornamenti disponibili dopo la conclusione della *rapid review*, due *trial* sono stati completati (ZENITH, NCT04896008 [39]; HYPE-

RION, NCT04811092 [40]) e per un ulteriore studio sono state pubblicate analisi intermedie (SOTERIA, NCT04796337 [41]).

SOTERIA è uno studio di *follow-up* a lungo termine (7 anni) che coinvolge partecipanti che hanno completato un altro *trial* sul sotatercept. Nel 2025 è stato pubblicato un articolo con le analisi intermedie su 426 partecipanti [41]: i dati del *follow-up* a un anno suggeriscono un possibile mantenimento dei benefici dell'uso continuativo del sotatercept. Lo studio SOTERIA ha mostrato miglioramenti significativi nei pazienti inizialmente assegnati al placebo e successivamente passati a sotatercept. In questo gruppo, alla settimana 24 e al primo anno, si è osservato un incremento significativo della 6MWD e una riduzione dei livelli di NT-proBNP ($p < 0,0001$ per entrambi i timepoint). Parallelamente, la quota di pazienti classificati in CF-OMS I/II è aumentata dal 51,0% al basale al 77,1% alla settimana 24, fino a raggiungere il 79,9% al primo anno, indicando un miglioramento dello stato funzionale. Anche la proporzione di pazienti che rientravano nella categoria a basso rischio secondo lo *Simplified French Risk Score* (SFRS) è più che raddoppiata nel corso del follow-up, passando dal 18,9% al 42,2% al primo anno. Nel gruppo trattato in modo continuativo con sotatercept, i parametri clinici si sono mantenuti stabili nel tempo, suggerendo una persistente efficacia del trattamento. Alla data delle analisi intermedie, si sono verificati 22 eventi di peggioramento clinico in 20 pazienti (4,7%), dei quali 17 (4,0%) erano associati a eventi avversi o eventi avversi gravi. Per quanto riguarda l'uso concomitante di prostacicline, 286 pazienti risultavano in trattamento al momento dell'inclusione. Nel corso dello studio, il 5,4% ha ridotto la dose di almeno il 10%, il 4,5% ha interrotto la terapia, l'1,9% ha effettuato una transizione da formulazioni in infusione a orali o inalatorie, mentre il 4,0% ha necessitato di un aumento di dose pari o superiore al 10% [41]. ZENITH è uno studio di fase 3, internazionale, in doppio cieco progettato per valutare gli effetti del trattamento con sotatercept rispetto al placebo, entrambi in aggiunta alla terapia di base, in partecipanti con IAP di classe funzionale III o IV secondo la classificazione dell'OMS e ad alto rischio di mortalità. L'*endpoint* primario composito era il tempo al primo evento confermato, definito come morte per qualsiasi causa, trapianto polmonare o ricovero legato al peggioramento della IAP di durata superiore a 24 ore. Lo studio ZENITH ha raggiunto l'*endpoint* primario alla prima analisi ad interim, dimostrando una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante del rischio di eventi. Nella valutazione preliminare, gli eventi avversi e quelli gravi sono risultati bilanciati tra i gruppi di trattamento. Alla luce di questi risultati, un comitato indipendente di monitoraggio dei dati ha raccomandato l'interruzione anticipata dello studio e l'offerta ai partecipanti della possibilità di ricevere sotatercept tramite lo studio SOTERIA [42]. A marzo 2025 lo studio ZENITH è stato pubblicato sul *New England Journal of Medicine* contenente i risultati delle analisi effettuate su 172 pazienti con IAP [39]: l'*endpoint* primario si è verificato nel 17,4% dei pazienti trattati con sotatercept, rispetto

al 54,7% dei pazienti trattati con placebo (*hazard ratio*: 0,24; IC 95%: 0,13-0,43; $p < 0,001$). In particolare, il gruppo sotatercept ha mostrato percentuali inferiori di decesso per qualsiasi causa (8,1% vs. 15,1%), trapianto polmonare (1,2% vs. 7,0%) e ospedalizzazione per peggioramento della patologia (9,3% vs. 50,0%) rispetto al gruppo placebo. In **Tabella V** si descrivono dettagli sull'efficacia di sotatercept considerando *endpoint* primari e secondari.

Infine, secondo un comunicato stampa di gennaio 2025 di MSD [43], è stata presa la decisione di interrompere anticipatamente lo studio HYPERION che confrontava sotatercept con placebo in aggiunta a terapia di fondo in pazienti adulti recentemente diagnosticati con IAP in classe funzionale II o III e a rischio intermedio o alto di progressione. La decisione si basa sui risultati positivi dello studio ZENITH e su una valutazione complessiva dei dati disponibili relativi al programma clinico di sotatercept. A ottobre 2025 anche i risultati dello studio HYPERION sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* [40]. L'*endpoint* primario di efficacia era il tempo al peggioramento clinico, definito come il primo evento di morbosità confermato o morte. Gli eventi che compongono questo endpoint includono: decesso per qualsiasi causa, ricoveri non programmati correlati alla IAP (≥ 24 ore), settoplastica atriale, trapianto polmonare e deterioramento della performance nei test di esercizio dovuto all'ipertensione arteriosa polmonare (qualsiasi diminuzione della distanza percorsa al test del cammino di 6 minuti rispetto al basale accompagnata da almeno uno dei seguenti: peggioramento della classe funzionale OMS rispetto al basale, segni/sintomi di scompenso del cuore destro, oppure aggiunta di una nuova terapia per la IAP o modifica della via di somministrazione della terapia di base esistente per la IAP verso la somministrazione parenterale). Secondo i risultati di HYPERION, l'aggiunta di sotatercept alla terapia di background ha ridotto del 76% il verificarsi di eventi di peggioramento clinico rispetto al placebo (*hazard ratio*: 0,24, IC 95%: 0,14-0,41, $p < 0,001$) in pazienti adulti con IAP diagnosticata entro 12 mesi dallo screening e a rischio intermedio o alto di progressione della malattia o mortalità. In **Tabella V** si descrivono dettagli sull'efficacia di sotatercept considerando *endpoint* primari e secondari.

TRIAL DI FASE IV

Attualmente negli Stati Uniti è in corso un *trial* di fase IV su partecipanti adulti con IAP ("Sotatercept on Central Cardiopulmonary Performance and Peripheral Oxygen Transport During Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension", NCT06409026), iniziato nel 2024 ed in fase di reclutamento. Si tratta di uno studio *open label* con un singolo gruppo, il cui obiettivo primario è valutare il miglioramento nella funzionalità cardiaca dopo 36 settimane di trattamento con sotatercept, somministrato SC ogni 3 settimane (0,3 mg/kg per la prima dose e successivamente 0,7 mg/kg). L'*outcome* primario è descritto come il rapporto tra la PAPm e la gittata car-

diaca al picco dello sforzo durante esercizio. Il completamento dello studio è atteso per marzo 2026 [36].

METANALISI

Una metanalisi del 2024 sull'efficacia del sotatercept ha messo insieme dati da STELLAR e PULSAR, indipendentemente dalla dose di sotatercept utilizzata. La metanalisi ha mostrato che il sotatercept ha migliorato significativamente la 6MWD rispetto al placebo (differenza media DM 34,99; IC 95% 19,02; 50,95).

Il sotatercept ha inoltre migliorato la CF-OMS nel gruppo trattato rispetto al placebo (*odds ratio* OR 2,50; IC 95% 1,50; 4,15). Le RVP sono risultate migliorate nel gruppo trattato con sotatercept rispetto al placebo (DM -253,90; IC 95% -356,05; -151,75).

Un'altra metanalisi pubblicata nel 2024 ha considerato i risultati di STELLAR e PULSAR, considerando separatamente i gruppi di PULSAR che hanno ricevuto un diverso dosaggio. L'analisi ha evidenziato un significativo vantaggio del sotatercept rispetto al placebo nel migliorare le RVP a partire dal valore iniziale, con una DM di -229,77 (IC 95%: -319,39; -140,14), un miglioramento della pressione dell'atrio destro con una DM di -2,29 (IC 95%: -2,77; -1,81) e della PAPm con una DM di -11,85 (IC 95%: -15,32; -8,37). Inoltre, si è registrato un miglioramento significativo nella prestazione funzionale secondo la CF-OMS, con un rischio relativo (RR) di 2,06 (IC 95%: 1,39; 3,04). Sono stati notati anche miglioramenti significativi nei livelli di NT-proBNP con una DM di -1368,83 (IC 95%: -2512,28; -225,39). Al contrario, la pressione di riempimento dell'atrio sinistro ha mostrato una DM di -0,11 (IC 95%: -1,05; 0,82), il volume cardiaco una DM di -0,03 (IC 95%: -0,36; 0,30) e l'indice cardiaco una DM di -0,06 (IC 95%: -0,13; 0,10) [23].

Inoltre, nello stesso anno, è stata pubblicata una *network meta-analysis*, un metodo statistico che consente il confronto di più trattamenti in un'unica analisi, integrando sia evidenze dirette che indirette. L'obiettivo della *network meta-analysis* era confrontare l'efficacia e la sicurezza del sotatercept aggiuntivo rispetto alle altre terapie aggiuntive per IAP. La maggior parte degli studi è collegata tramite confronti con un placebo. I risultati hanno mostrato che il sotatercept riduce il deterioramento clinico in misura maggiore rispetto al placebo (RR, 0,21; IC 95% 0,11; 0,41) (alta certezza). Inoltre, il sotatercept probabilmente riduce il deterioramento clinico più di quanto facciano le terapie aggiuntive come gli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA) (RR, 0,28; IC 95% 0,14; 0,55), gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i) (RR, 0,21; IC 95% 0,07; 0,67) e i prostanoidei per via orale (RR, 0,32; IC 95% 0,16; 0,67) (tutte con certezza moderata). È stata osservata anche una probabilità di miglioramento della 6MWD con il sotatercept, che supera quella del placebo (DM, 36,89 m; IC 95% 25,26; 45,51) (certezza moderata). Ricerche future dovrebbero confermare questi risultati in studi più ampi e di alta qualità, mentre l'analisi del mondo reale potrebbe dimostrare l'efficacia relativa del sotatercept rispetto a terapie di base [24]. Infine, nel 2023, Jaiswal

Tab. V. Risultati di ZENITH (NCT04896008) e HYPERION (NCT04811092) (Trial di Fase III). Adattati e tradotti da ZENITH [39] e HYPERION [40].

Endpoint	ZENITH	HYPERION
	Confronto Sotatercept (n=86) vs. placebo (n=86)	Confronto Sotatercept (n=160) vs. placebo (n=160)
Endpoint primario		
Tempo al peggioramento clinico (endpoint composito)*		
Hazard ratio (IC 95%)	0,24 (0,13; 0,43)	0,24 (0,14; 0,41)
Endpoint secondari		
Sopravvivenza globale		
Hazard ratio (IC 95%)	0,42 (0,17; 1,07)	0,94 (0,31; 2,81)
Sopravvivenza libera da trapianto		
Hazard ratio (IC 95%)	0,34 (0,15; 0,78)	-
Decesso per qualsiasi causa		
Differenza tra i gruppi in punti percentuali (IC 95%)	-7,3 (-17,7; 2,4)	-
Hazard ratio (IC 95%)	-	0,94 (0,31; 2,81)
Miglioramento multicomponente**		
Differenza tra i gruppi in punti percentuali (IC 95%)	-	14,45 (5,12; 23,92)
Variazione rispetto al basale del punteggio di rischio REVEAL Lite 2		
Stima di Hodges-Lehmann della variazione rispetto al placebo (IC 95%)	-3,1 (-4,3; -1,9)	-
Pazienti con punteggio di rischio REVEAL Lite 2 basso o intermedio***		
Differenza tra i gruppi in punti percentuali (IC 95%)	33,1 (18,4; 47,0)	12,34 (0,83; 23,54)
French risk score basso		
Differenza tra i gruppi in punti percentuali (IC 95%)	-	4,98 (-3,48; 13,64)
NT-proBNP pg/ml		
Stima di Hodges-Lehmann della variazione rispetto al placebo (IC 95%)	-2339,1 (-3378,7; -1299,4)	-308,6 (-434,84; -182,37)
Pressione arteriosa polmonare media mm Hg		
Stima di Hodges-Lehmann della variazione rispetto al placebo (IC 95%)	-21,2 (-27,8; -14,6)	-
Resistenza polmonare vascolare dyn-sec-cm-5		
Stima di Hodges-Lehmann della variazione rispetto al placebo (IC 95%)	-339,6 (-511,1; -168,1)	-
Classe funzionale OMS – pazienti con miglioramento		
Differenza tra i gruppi in punti percentuali (IC 95%)	27,4 (12,9; 41,0)	15,62 (4,70; 26,29)
Test del cammino in 6 minuti m		
Stima di Hodges-Lehmann della variazione rispetto al placebo (IC 95%)	63,0 (23,2; 102,7)	21,4 (4,65; 38,24)
Gittata cardiaca litri/min		
Stima di Hodges-Lehmann della variazione rispetto al placebo (IC 95%)	0,5 (-0,2; 1,2)	-

Tutti gli endpoint sono valutati alla settimana 24, eccetto quelli definiti come time-to-event.

*Definizione dell'endpoint composito. ZENITH: composito di morte per qualsiasi causa, trapianto polmonare o ospedalizzazione non programmata di durata ≥ 24 ore per peggioramento dell'ipertensione arteriosa polmonare, valutato mediante analisi time-to-first-event. HYPERION: composito di morte per qualsiasi causa, ospedalizzazione non programmata di durata ≥ 24 ore per peggioramento dell'ipertensione arteriosa polmonare, settoplastica atriale, trapianto polmonare o peggioramento della performance ai test di esercizio attribuibile all'ipertensione arteriosa polmonare, valutato mediante analisi time-to-first-event. ** Il miglioramento multicomponente è stato definito come un incremento rispetto al basale della distanza percorsa al test del cammino di 6 minuti di almeno 30 m, una riduzione rispetto al basale dei livelli di NT-proBNP di almeno il 30% oppure un livello di NT-proBNP inferiore a 300 pg/mL e il raggiungimento della classe funzionale OMS I o II. *** ZENITH: pazienti con punteggio di rischio REVEAL Lite 2 basso o intermedio (≤ 7); HYPERION: punteggio di rischio REVEAL Lite 2 basso (≤ 5).

et al. avevano già pubblicato una metanalisi utilizzando i dati provenienti da STELLAR e PULSAR. L'analisi ha mostrato che il sotatercept ha ridotto significativamente le RVP (differenza media standardizzata DMS= -1,00; IC 95% -1,2; -0,79), la pressione arteriosa polmonare (DMS= -1,34; IC 95% -1,6; -1,08), la pressione dell'a-

trio destro (DMS= -0,66; IC 95% -0,93; -0,39) e i livelli di NT-proBNP (DMS= -0,64; IC 95% -1,01; -0,27) [25]. Il sotatercept emerge come un'opzione terapeutica promettente per la IAP, mostrando miglioramenti significativi.

Sicurezza

TRIAL DI FASE II

Nel *trial* di fase II PULSAR sono stati registrati gli eventi avversi nel gruppo placebo e nei due gruppi sperimentali, sebbene non siano state eseguite analisi per valutare se eventuali differenze fossero significative [10]. Dopo 24 settimane, gli eventi avversi emergenti con il trattamento (*treatment-emergent adverse events* TEAE) sono stati riportati nel 90,6% dei riceventi sotatercept 0,3 mg/kg, nell'81,0% dei riceventi sotatercept 0,7 mg/kg e nell'87,5% dei riceventi placebo. I TEAE più comuni ($\geq 15\%$ dei pazienti in qualsiasi gruppo) includevano: mal di testa (25,0%, 14,3% e 15,6% dei pazienti, rispettivamente), diarrea (21,9%, 14,3% e 12,5%), vertigini (15,6%, 9,5% e 9,4%), edema periferico (9,4%, 11,9% e 15,6%) e stanchezza (6,3%, 9,5% e 18,8%). TEAE gravi sono stati riportati nel 6,3%, 23,8% e 9,4% dei pazienti. I TEAE hanno portato all'interruzione del trattamento nel 6,3%, 7,1% e 3,1% dei pazienti; ritiro dallo studio nel 3,1%, 7,1% e 6,3% dei pazienti; e decessi nel 2,4% dei pazienti solo nel gruppo sotatercept 0,7 mg/kg (arresto cardiaco). Gli eventi avversi di speciale interesse (*adverse events of special interest* AESI) gravi più comuni sono stati gli aumenti di emoglobina (3%, 17% e 0%) e la trombocitopenia (6%, 12%, 0%). Tre pazienti sono stati ritirati dallo studio a causa degli aumenti di emoglobina. Tuttavia, non sono stati riportati sanguinamenti correlati alla trombocitopenia e nessun paziente in nessun gruppo di trattamento ha ricevuto una trasfusione di piastrine [10, 11, 27].

Per quanto riguarda la sicurezza a lungo-termine, lo studio PULSAR-OLE fornisce alcune informazioni a 18 e 24 mesi di trattamento. Sono stati riportati TEAE in 102 partecipanti (98,1%), di cui 72 (69,2%) considerati correlati al trattamento. TEAE seri sono stati segnalati in 32 partecipanti (30,8%). Cinque partecipanti (4,8%) hanno riportato sei TEAE seri considerati correlati al farmaco in studio: piressia, aumento dei globuli rossi, lupus eritematoso sistemico, ictus ischemico, versamento pleurico e ipertensione polmonare. Nessun TEAE serio ha portato all'interruzione del trattamento o dello studio. Dieci partecipanti (9,6%) hanno interrotto il trattamento o lo studio a causa di TEAE. Sono stati riportati tre decessi (2,9%), ma nessuno è stato considerato correlato al farmaco in studio dai ricercatori di PULSAR-OLE. Non si sono verificati sanguinamenti legati alla trombocitopenia e nessun partecipante ha ricevuto trasfusioni di piastrine. L'andamento dei conteggi piastrinici nel tempo è stato simile indipendentemente dalla dose di sotatercept. Quindici partecipanti (14,4%) hanno sperimentato un aumento dell'emoglobina, con variazioni maggiori nei pazienti che ricevevano sotatercept a 0,7 mg/kg. Undici partecipanti (10,6%) hanno riportato teleangectasie, tutte non gravi. Il numero di TEAE è diminuito con l'aumentare della durata del trattamento. Nei primi 6 mesi, i tre TEAEs più comuni erano cefalea (17,3%), diarrea (15,4%) e rinofaringite (14,4%). Nei mesi 7-12, questi sono scesi rispettivamente al 12,2%, 10,2% e 10,2%. Nessun partecipante ha sperimentato questi TEAE nei

mesi 13-18 o 19-24. Controllando per il tempo a rischio, i tassi di incidenza dei TEAE aggiustati per l'esposizione sono risultati comparabili indipendentemente dalla dose ricevuta. Infine, in 41 pazienti sono state necessarie riduzioni della dose di sotatercept a causa dei TEAE, ma 22 di questi pazienti sono stati in grado di tollerare nuovamente un aumento della dose [27, 32]. In **Tabella VI** sono riportati dettagli stratificati per dosaggio ricevuto. Per quanto riguarda il *trial* di fase IIa SPECTRA, tutti i partecipanti ($n=21$) hanno riportato TEAE. Nove partecipanti (43%) hanno avuto TEAE considerati correlati al trattamento. Quattro partecipanti hanno riportato TEAE di grado uguale a 3 o superiore; tuttavia, nessuno di questi è stato valutato come correlato al trattamento. Cinque partecipanti (24%) hanno riportato TEAE gravi, ma nessuno è stato considerato correlato al farmaco e non è stata necessaria alcuna interruzione o riduzione della dose. AESI sono stati riportati da 5 partecipanti (24%); 2 di questi eventi (leucopenia e trombocitopenia) sono stati considerati correlati al trattamento. Un partecipante si è ritirato dallo studio a causa di un TEAE (vitiligine). Non sono stati riportati decessi [29].

TRIAL DI FASE III

Al momento della conduzione della *rapid review*, lo studio STELLAR rappresentava la fonte più completa di dati sugli effetti collaterali del sotatercept in confronto al placebo [9]. Alla settimana 24, i TEAE sono stati riportati nell'84,7% dei pazienti trattati con sotatercept e nell'87,5% dei pazienti riceventi placebo. Gli eventi più comuni ($\geq 10\%$ dei pazienti in ciascun gruppo) sono stati: mal di testa (20,2% vs. 15,0%, rispettivamente), COVID-19 (14,7% vs. 13,1%), nausea (9,8% vs. 11,2%), diarrea (12,3% vs. 7,5%), stanchezza (10,4% vs. 7,5%), epistassi (12,3% vs. 1,9%), teleangectasia (10,4% vs. 3,1%) e vertigini (10,4% vs. 1,9%). Eventi avversi correlati al trattamento sono stati riportati nel 41,1% e nel 25,6% dei pazienti, rispettivamente.

TEAE gravi si sono verificati nel 14,1% dei pazienti trattati con sotatercept e nel 22,5% dei pazienti con placebo, e l'1,2% dei pazienti di entrambi i gruppi ha sperimentato eventi avversi gravi correlati al trattamento. TEAE gravi hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,6% e nel 5,0% dei pazienti, rispettivamente, e al ritiro dallo studio nello 0,6% e nel 3,1% dei pazienti. I TEAE hanno portato all'interruzione del trattamento nell'1,8% dei riceventi sotatercept e nel 6,2% dei riceventi placebo, e al ritiro dallo studio nell'1,8% e nel 3,1% dei pazienti, rispettivamente. Gli eventi avversi hanno portato alla morte nel 3,8% dei pazienti solo nel gruppo placebo. Gli AESI predefiniti si sono verificati nel 49,1% dei pazienti riceventi sotatercept e nel 36,2% dei pazienti riceventi placebo. Gli AESI includevano eventi emorragici, aumento dei livelli di emoglobina, trombocitopenia, teleangectasia e aumento della pressione sanguigna. Gli eventi emorragici si sono verificati nel 21,5% vs. 12,5% dei pazienti, rispettivamente, e sono stati principalmente epistassi e sanguinamento gengivale (non gravi). I livelli medi di emoglobina sono aumentati di 1,3 g/dL nei riceventi sotatercept e di 0,1 g/dL nei riceventi pla-

Tab. VI. Effetti avversi principali riportati nei trial STELLAR [9], PULSAR [10], PULSAR-OLE [32] e SPECTRA [29].

Evento	STELLAR		PULSAR			PULSAR-OLE		SPECTRA
	Sotatercept (n=163)	Placebo (n=160)	Placebo (n=32)	Sotatercept 0,3 mg/kg (n=32)	Sotatercept 0,7 mg/kg (n=42)	Sotatercept 0,3mg/kg (n=47)	Sotatercept 0,7mg/ kg (n=57)	Sotatercept (n=21)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Eventi avversi								
Qualsiasi	138 (84,7)	140 (87,5)	28 (88)	29 (91)	34 (81)	45 (95,7)	57 (100,0)	21 (100%)
Correlati a trattamento o placebo	67 (41,1)	41 (25,6)	-	-	-	30 (63,8)	42 (73,7)	9 (42,9)
Eventi che portano a interruzione del trattamento	3 (1,8)	10 (6,2)	1 (3)	2 (6)	3 (7)	3 (6,4)	7 (12,3)	0 (0)
Eventi che portano a ritiro dal trial	3 (1,8)	5 (3,1)	2 (6)	1 (3)	3 (7)	3 (6,4)	7 (12,3)	1 (4,8)
Eventi che portano a morte	0 (0)	6 (3,8)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2,1)	2 (3,5)	0 (0)
Eventi avversi gravi								
Qualsiasi	23 (14,1)	36 (22,5)	3 (9)	2 (6)	10 (24)	13 (27,7)	19 (33,3)	5 (23,8)
Correlati a trattamento o placebo	2 (1,2)	2 (1,2)	-	-	-	3 (6,4)	2 (3,5)	0 (0)
Eventi avversi di speciale interesse								
Aumento di emoglobina	9 (5,5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	7 (17)	2 (4,3)	13 (22,8)	1 (4,8)
Trombocitopenia	10 (6,1)	4 (2,5)	0 (0)	2 (6)	5 (12)	6 (12,8)	7 (12,3)	1 (4,8)
Teleangectasia	17 (10,4)	5 (3,1)	-	-	-	5 (10,6)	6 (10,5)	-
Eventi frequenti riportanti in tutti gli studi								
Mal di testa	33 (20,2)	24 (15,0)	5 (16)	8 (25)	6 (14)	16 (34,0)	18 (31,6)	3 (14,3)
Nausea	16 (9,8)	18 (11,2)	4 (12)	3 (9)	5 (12)	10 (21,3)	12 (21,1)	-
Diarrea	20 (12,3)	12 (7,5)	4 (12)	7 (22)	6 (14)	16 (34,0)	13 (22,8)	1 (4,8)
Stanchezza	17 (10,4)	12 (7,5)	6 (19)	2 (6)	4 (10)	11 (23,4)	10 (17,5)	2 (9,5)
Epistassi	20 (12,3)	3 (1,9)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	10 (21,3)	9 (15,8)	1 (4,8)
Vertigini	17 (10,4)	3 (1,9)	3 (9)	5 (16)	4 (10)	12 (25,5)	9 (15,8)	-

cebo; nessun paziente ha avuto un aumento superiore a 4,0 g/dL. La conta piastrinica media è diminuita di $15,9 \times 10^9/L$ nei destinatari di sotatercept ed è aumentata di $1,1 \times 10^9/L$ nei destinatari di placebo. La teleangectasia è stata riportata nel 10,4% e nel 3,1% dei pazienti, rispettivamente. Nessuno di questi eventi è stato considerato grave o serio [9, 11]. I dati mostrano significative differenze nella frequenza di alcuni eventi avversi tra il gruppo trattato con sotatercept e il gruppo ricevente il placebo (differenza espressa in punti percentuali p.p. e IC 95% calcolato con metodo di Miettinen e Nurminen). Gli eventi avversi legati al trattamento sono stati registrati con maggior frequenza nel gruppo sperimentale, con una differenza di 15,5 p.p. (IC 95%: 5,2; 25,5). Si è osservata una riduzione di 4,4 p.p. negli eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento (IC 95%: -9,5; -0,1) e un decremento di 3,8 p.p. negli eventi avversi che hanno portato al decesso (IC 95%: -7,9; -1,4), a favore dei trattati con sotatercept. Per quanto riguarda gli eventi avversi gravi che hanno causato la

sospensione del trattamento, si evidenzia una riduzione di 4,4 p.p. (IC 95%: -9,0; -1,0) a favore del gruppo sperimentale. Si riscontrano aumenti significativi nel gruppo ricevente sotatercept per diversi eventi avversi: aumento dei livelli di emoglobina (5,5 p.p., IC 95%: 2,9; 10,2), eventi di sanguinamento (9,0 p.p., IC 95%: 0,8; 17,2), epistassi (10,4 p.p., IC 95%: 5,2; 16,6), teleangectasia (7,3 p.p., IC 95%: 2,0; 13,3), e vertigini (8,6 p.p., IC 95%: 3,6; 14,4) [9].

La revisione di Torbic et al. ha sottolineato come gli effetti avversi e gli aumenti di emoglobina osservati negli studi PULSAR e STELLAR siano in linea con i dati che hanno valutato il sotatercept nel trattamento di altre patologie [27].

Nella **Tabella VI** si riassumono i dati sui principali effetti avversi disponibili nella maggior parte degli studi pubblicati al momento della conduzione della *rapid review*. Altri dati possono essere ricavati dagli studi pubblicati successivamente. Nelle analisi ad interim di SOTERIA, il 90,8% dei partecipanti ha riportato almeno un TEAE. Gli

eventi più comuni sono stati epistassi (22,1%), infezione da COVID-19 (19,0%), teleangectasia (17,4%) e cefalea (16,0%). La maggior parte è risultata non grave (73,6%). Eventi avversi seri hanno determinato l'interruzione del trattamento nel 2,6% dei pazienti e l'interruzione dallo studio nel 3,1%. La mortalità è stata del 2,8%: nessuno degli eventi è stato ritenuto correlato al trattamento. Il 27% dei pazienti ha avuto almeno una sospensione temporanea di sotatercept e il 22,8% una riduzione, principalmente per la comparsa di eventi avversi, aumento dei livelli di emoglobina o piastrinopenia, in linea con quanto previsto dal protocollo. Eventi di piastrinopenia severa sono stati osservati nel 3,3% dei pazienti e aumenti moderati-severi dell'emoglobina nel 13,8%. Le teleangectasie, evento avverso di interesse, si sono verificate nel 16,9% dei partecipanti dopo l'inizio dello studio. Sebbene generalmente correlati al trattamento, questi eventi non sono stati gravi e hanno portato all'interruzione del trattamento in un solo caso. Gli eventi emorragici sono stati frequenti (35,9%), in gran parte epistassi non gravi (22,1%). Gli eventi emorragici seri si sono verificati nel 5,2% dei partecipanti. Solo 4 partecipanti (0,9%) hanno presentato eventi emorragici seri correlati al trattamento, e due casi hanno portato all'interruzione del farmaco. Emorragie gastrointestinali serie si sono verificate nell'1,9% dei casi ed emottisi nell'1,2%, con due decessi associati non attribuiti al trattamento. Eventi seri di piastrinopenia si sono verificati nello 0,7% dei pazienti e sono stati gestiti con modifiche posologiche, senza interruzione definitiva della terapia [41].

Anche lo studio ZENITH fornisce ulteriori dati sulla sicurezza. Nel confronto tra sotatercept e placebo, la frequenza di eventi avversi è risultata elevata in entrambi i gruppi (98,8% con sotatercept vs. 96,5% con placebo), a fronte di un follow-up mediano più lungo nel gruppo sotatercept (10,6 mesi vs. 7,1 mesi). Tra gli eventi più frequenti, gli eventi con una maggiore incidenza nel gruppo sotatercept (differenza ≥ 5 punti percentuali) includevano epistassi (44,2% vs. 9,3%), teleangectasia (25,6% vs. 3,5%), sanguinamento gengivale (10,5% vs. 2,3%), vomito (12,8% vs. 5,8%) e mal di schiena (10,5% vs. 4,7%). Gli eventi correlati al trattamento sono stati più comuni con sotatercept (65,1% vs. 32,6%), mentre la sospensione del farmaco per eventi avversi si è verificata solo nel gruppo placebo (4,7%). Gli eventi avversi gravi sono risultati meno frequenti con sotatercept (53,5% vs. 64,0%). Nessun paziente ha interrotto sotatercept per eventi gravi. I decessi attribuiti ad eventi avversi si sono verificati nel 5,8% dei pazienti con sotatercept, rispetto al 14,0% con placebo. Eventi avversi di particolare interesse più comuni con sotatercept hanno incluso: teleangectasia cutanea (25,6% vs. 3,5%), aumento dell'emoglobina (12,8% vs. 1,2%) e piastrinopenia (14,0% vs. 8,1%). Gli eventi emorragici erano più frequenti con sotatercept (62,8% vs. 34,9%), ma principalmente dovuti a epistassi e sanguinamenti gengivali non gravi. La frequenza di eventi emorragici gravi era simile tra i gruppi (5,8% vs. 4,7%) [39].

Infine, anche nello studio HYPERION la durata mediana del follow-up per la valutazione degli effetti avver-

si è risultata maggiore nel gruppo sotatercept rispetto al placebo (14,6 vs. 11,5 mesi). Gli eventi avversi sono stati riportati con frequenza simile nei due gruppi (89,4% con sotatercept vs. 90,0% con placebo). Tra gli eventi avversi più comuni (incidenza $\geq 10\%$), quelli con una frequenza almeno 5 punti percentuali superiore nel gruppo sotatercept sono risultati l'epistassi (31,9% vs. 6,9%) e la teleangectasia (26,2% vs. 11,2%). Gli eventi avversi correlati al trattamento, secondo la valutazione degli sperimentatori, sono stati più frequenti con sotatercept rispetto al placebo (57,5% vs. 30,0%). Gli eventi avversi seri si sono verificati nel 24,4% dei pazienti trattati con sotatercept e nel 28,1% di quelli trattati con placebo, mentre gli eventi avversi valutati come gravi hanno interessato il 20,0% e il 19,4% dei pazienti, rispettivamente. Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati riportati nel 3,1% dei pazienti nel gruppo sotatercept e in nessun paziente nel gruppo placebo; gli eventi avversi seri con interruzione del trattamento si sono verificati nello 0,6% dei pazienti trattati con sotatercept. Eventi avversi con esito fatale si sono osservati nel 2,5% dei pazienti nel gruppo sotatercept e nel 3,1% di quelli nel gruppo placebo. Tra gli AESI, più frequenti con sotatercept rispetto al placebo, sono stati riportati eventi emorragici (41,2% vs. 16,2%), teleangectasia (26,2% vs. 11,2%) e aumento dei livelli di emoglobina (11,2% vs. 1,2%); l'incremento medio dell'emoglobina alla settimana 24 è risultato pari a 1,2 g/dL nel gruppo sotatercept e a 0,0 g/dL nel gruppo placebo. Lo sbilanciamento osservato negli eventi emorragici è risultato prevalentemente attribuibile a episodi non seri di epistassi e sanguinamento gengivale; eventi emorragici seri si sono verificati nel 3,8% dei pazienti trattati con sotatercept e nell'1,9% di quelli trattati con placebo. Il profilo di sicurezza riflette gli effetti di sotatercept sull'eritropoiesi, sull'emostasi e sulla struttura microvascolare [40].

METANALISI

Una metanalisi ha esaminato i risultati degli studi STELLAR e PULSAR, considerando separatamente i gruppi di PULSAR che hanno ricevuto diversi dosaggi. Per quanto riguarda la maggior parte degli eventi avversi considerati, il RR aggregato ha mostrato risultati simili tra placebo e trattamento: il RR per la diarrea è stato di 1,55 (IC 95%: 0,92; 2,61), per le vertigini di 2,70 (IC 95%: 0,65; 11,26), per l'affaticamento di 0,75 (IC 95%: 0,32; 1,76), per la nausea di 0,87 (IC 95%: 0,51; 1,47), per il mal di testa di 1,31 (IC 95%: 0,88; 1,96), per un evento avverso che ha portato all'interruzione del trattamento di 0,78 (IC 95%: 0,12; 5,19), per un evento avverso che ha portato al ritiro dallo studio di 0,48 (IC 95%: 0,12; 2,00), per eventi avversi seri di 0,94 (IC 95%: 0,40; 2,25), e infine per qualsiasi evento avverso riportato di 0,97 (IC 95%: 0,90; 1,04). L'analisi ha mostrato un'incidenza maggiore di aumento dei livelli di emoglobina nel gruppo trattato con sotatercept, con un RR di 11,10 (IC 95%: 2,12; 58,18), e di trombocitopenia, con un RR di 3,37 (IC 95%: 1,26;

9,02). È necessaria ulteriore ricerca per esaminare i potenziali vantaggi e svantaggi degli effetti eritropoietici del sotatercept, in particolare nei pazienti con anemia o policitemia [23].

Inoltre, è stata eseguita una network metanalisi, un metodo statistico che consente il confronto di più trattamenti in un'unica analisi, integrando sia evidenze dirette che indirette. Il sotatercept potrebbe non aumentare il rischio di eventi avversi gravi più delle terapie aggiuntive come gli ERA (RR, 0.86; IC 95% 0.48; 1.56), i PDE5i (RR, 0.98; IC 95% 0.30; 2.94), il placebo (RR, 0.79; IC 95% 0.43; 1.47) o i prostanoidi per via orale (RR, 0.82; IC 95% 0.42; 1.59). Inoltre, il sotatercept potrebbe non aumentare il rischio di eventi avversi gravi più rispetto agli ERA come terapia di base (RR, 0.78; IC 95% 0.33; 1.82) e ai PDE5i (RR, 0.67; IC 95% 0.31; 1.41). L'effetto del sotatercept rispetto agli inibitori dei prostanoidi (RR, 1.19; IC 95% 0.30; 4.76) e al riociguat (RR, 1.54; IC 95% 0.67; 3.57) rimane molto incerto [24].

Le metanalisi indicano che il sotatercept ha un profilo di eventi avversi simile al placebo, con un'incidenza maggiore di alcuni effetti eritropoietici. Sebbene il sotatercept non sembri aumentare il rischio di eventi avversi gravi rispetto ad altre terapie aggiuntive, sono necessari ulteriori studi per approfondire i benefici e i rischi legati a questi effetti, specialmente nei pazienti con anemia o policitemia.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS

Considerando gli RCT completati e pubblicati alla conduzione della *rapid review*, cioè il *trial* di fase III STELLAR [9] e il *trial* di fase II PULSAR [10], entrambi presentano un rischio complessivo di *bias* basso. In entrambi gli studi, ciascun dominio è stato valutato come a basso rischio, inclusi il processo di randomizzazione, le deviazioni dagli interventi previsti, i dati mancanti sugli *outcome*, la misurazione degli esiti e la selezione dei risultati riportati. Sebbene tutte le metanalisi considerate abbiano individuato tutti gli studi includibili nella loro analisi, l'affidabilità complessiva del lavoro secondo la valutazione dei punti critici di AMSTAR 2 risulta molto bassa nelle 3 metanalisi tradizionali [22, 23, 25] e bassa nella *network* metanalisi [24]. In particolare, tra gli elementi critici di maggior rilevanza, nessuna delle metanalisi tradizionali affronta l'eterogeneità in maniera adeguata, pertanto i risultati sono da interpretare con cautela. Tra i punti critici più rilevanti presenti nella *network* metanalisi, vi è l'assenza di una discussione adeguata del *publication bias* (punto critico presente anche nelle metanalisi tradizionali).

Conclusioni

Nonostante l'approccio sistematico e trasparente adottato per questa *rapid review*, ci sono alcuni limiti da considerare. Prima di tutto, la *rapid review*, per sua natura, semplifica o omette alcune fasi delle revisioni sistematiche complete, il che potrebbe comportare una potenziale

manca di approfondimento in alcune aree chiave. La decisione di escludere studi preclinici e *focus* su aspetti non direttamente correlati all'efficacia e alla sicurezza del sotatercept, pur necessaria per mantenere il *focus*, potrebbe aver limitato la considerazione di dati utili. La metodologia di *screening* e selezione, pur essendo rigorosa, è stata eseguita da un singolo revisore dopo una fase pilota, il che potrebbe aver introdotto *bias*. Infine, l'estrazione e la sintesi dei dati si sono basate su un approccio narrativo, che, sebbene utile per la presentazione, non offre la robustezza quantitativa di una metanalisi, limitando la possibilità di generalizzare i risultati. Tuttavia, nonostante queste limitazioni, i risultati ottenuti rimangono rilevanti e forniscono una panoramica sull'efficacia e la sicurezza del sotatercept nella IAP.

Sotatercept ha mostrato efficacia nel trattamento della IAP attraverso diversi studi. Nel *trial* di fase III STELLAR, i pazienti trattati con sotatercept hanno mostrato un miglioramento significativo nella distanza percorsa in 6 minuti. Questo miglioramento è stato accompagnato da risultati positivi in vari *endpoint* secondari, inclusi la riduzione delle RVP, il miglioramento dei livelli di NT-proBNP e della CF-OMS. Le analisi secondarie suggeriscono che sotatercept possa anche ridurre le pressioni polmonari e migliorare la funzione del cuore destro. Inoltre, nel *trial* di fase II PULSAR, il trattamento con sotatercept ha dimostrato una riduzione significativa delle RVP, insieme a miglioramenti nella capacità di esercizio e nei livelli di NT-proBNP. Ciononostante, ci sono alcune limitazioni e incertezze. Infine, anche se i risultati sono promettenti, sono necessari ulteriori studi e follow-up per comprendere appieno gli effetti a lungo termine del sotatercept, soprattutto in pazienti con forme più gravi di IAP o in situazioni cliniche meno stabili.

È interessante inoltre aggiungere che alcuni autori hanno sviluppato un modello di tipo Markov per confrontare gli esiti clinici di sotatercept più terapia di base rispetto alla sola terapia di base in pazienti con IAP su un orizzonte temporale a vita basandosi sui dati di STELLAR. Il modello ha evidenziato che l'aggiunta di sotatercept alla terapia di base ha aumentato significativamente l'aspettativa di vita (16,5 vs 5,1 anni), con un guadagno di 11,5 anni per paziente. In aggiunta, sotatercept ha ridotto nel modello l'uso di prostacicline infuse, le ospedalizzazioni per IAP e i trapianti di polmone/cuore-polmone. Analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza del modello, tuttavia sono necessari dati reali per confermare questi risultati [44].

In merito alla sicurezza, lo studio STELLAR fornisce i dati più completi sugli effetti avversi del sotatercept rispetto al placebo. Dopo 24 settimane, il 84,7% dei pazienti con sotatercept e l'87,5% con placebo hanno riportato eventi avversi. Gli eventi più comuni includono mal di testa ed epistassi. Eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nel 41,1% dei pazienti con sotatercept. Gli eventi gravi sono stati riportati nel 14,1% dei pazienti con sotatercept e nel 22,5% con placebo. Si sono riscontrati aumenti significativi nel gruppo ricevente sotatercept per diversi eventi avversi, quali aumento dei

livelli di emoglobina, eventi di sanguinamento, epistassi, teleangectasia e vertigini. In particolare, eventi avversi di interesse speciale si sono manifestati nel 49,1% dei pazienti trattati con sotatercept, includendo emorragie e aumento della pressione sanguigna. L'emoglobina è aumentata mediamente di 1,3 g/dL nei pazienti con sotatercept, mentre la conta piastrinica è diminuita. Ad ogni modo, nessuno di questi eventi è stato considerato grave o serio. Le differenze significative tra i gruppi mostrano che gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nel gruppo sotatercept, ma con minori interruzioni del trattamento e minori eventi avversi che hanno portato al decesso rispetto al placebo. A tali evidenze si aggiungono i risultati dello studio HYPERION pubblicato più recentemente, che confermano un profilo di sicurezza complessivamente coerente con quello osservato in STELLAR.

I dati attualmente disponibili suggeriscono che l'aggiunta di sotatercept alla terapia di fondo può migliorare gli esiti clinici nei pazienti con IAP, con pochi effetti avversi rilevati. Il sistema di somministrazione sottocutanea è inoltre meno gravoso rispetto ad altri trattamenti per la IAP, come i prostanoidi per via inalatoria o endovenosa. Inoltre, i dati più recenti degli ultimi studi pubblicati forniscono ulteriori evidenze sull'efficacia del farmaco. Le prospettive future degli studi sul sotatercept sono incoraggianti, con studi che mirano a valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in diverse popolazioni. I dati preliminari del trial SOTERIA indicano un potenziale mantenimento dei benefici dopo un *follow-up* a lungo termine. Inoltre, gli ulteriori studi in corso contribuiranno a definire ulteriormente il ruolo del sotatercept nel trattamento della IAP.

ELEMENTI CHIAVE

Sotatercept: approvazioni e indicazioni

- Sotatercept è una proteina di fusione IgG-ActRIIA che agisce intrappolando attive e altri ligandi della famiglia TGFβ, riducendo la segnalazione aberrante che contribuisce alla proliferazione vascolare nella IAP. Negli Stati Uniti, la FDA ha approvato sotatercept il 26 marzo 2024 per adulti con IAP (Gruppo I) con l'obiettivo di aumentare la capacità di esercizio, migliorare la classe funzionale OMS e ridurre il rischio di eventi di peggioramento clinico. In Europa, la Commissione Europea ha autorizzato il 26 agosto 2024 l'uso di sotatercept in combinazione con altre terapie per pazienti adulti con Classe Funzionale II o III, al fine di migliorare la capacità di esercizio fisico.
- Sotatercept rappresenta la prima terapia approvata basata sull'inibizione del segnale delle attive in tutti i 27 Stati membri dell'UE, oltre a Islanda, Liechtenstein e Norvegia. In precedenza, aveva ricevuto la designazione PRIME e lo status di farmaco orfano, e rimane sottoposto a monitoraggio addizionale per la segnalazione di reazioni avverse.

Meccanismo d'azione e farmacodinamica

- Nella IAP, l'attiva-A è sovraespressa e si lega al recettore ActRIIA, attivando segnali proliferativi e riducendo l'attività anti-proliferativa della via BMPRII. Questo squilibrio provoca un rimodellamento anormale dei vasi polmonari. Sotatercept, costituito dal recettore ActRIIA-Fc, agisce come trappola per l'attiva e altri ligandi, riducendo la segnalazione pro-proliferativa e ristabilendo l'equilibrio tra vie pro- e anti-proliferative. Studi proteomici su dati di trial di fase II e III confermano che sotatercept riduce efficacemente attive, BMP-9 e BMP-10 e modula mediatori infiammatori come E-selectina, IL-18, CCL18 e MARCO, oltre a influenzare biomarcatori di stress ossidativo (HMOX1 ↑, GGT1 ↓). Clinicamente, questo si traduce in una riduzione significativa della resistenza vascolare polmonare (RVP) e dei livelli di NT-proBNP, due parametri fondamentali nella prognosi della IAP.

Farmacocinetica

- Sotatercept viene somministrato per via sottocutanea ogni tre settimane. La farmacocinetica è proporzionale alla dose, con stato stazionario raggiunto dopo circa 15 settimane. La concentrazione massima si osserva dopo circa 7 giorni, l'emivita è di circa 24 giorni e la clearance media è di 0,18 L/giorno. La biodisponibilità SC è circa del 66%. La farmacocinetica mostra una variabilità bassa o moderata e risulta stabile rispetto a età, sesso, etnia o funzione renale. Il peso corporeo e i livelli di albumina possono influenzare la clearance e il volume di distribuzione, mentre non sono stati osservati effetti significativi dovuti ad altri fattori clinici.

Immunogenicità

- Nel trial STELLAR, su 162 pazienti trattati con sotatercept, il 25,9% ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) e il 6,8% presentava anticorpi neutralizzanti (NAb). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra pazienti ADA-negativi, ADA-positivi/NAb-negativi o ADA-positivi/NAb-positivi in termini di farmacocinetica, efficacia o sicurezza.

Somministrazione e monitoraggio

- Sotatercept è disponibile in formulazioni da 45 mg e 60 mg, ricostituite in soluzione con concentrazione di 50 mg/mL. La somministrazione avviene tramite iniezione SC ogni tre settimane, con siti possibili addome, braccio superiore o coscia. La dose iniziale raccomandata è di 0,3 mg/kg, aumentabile a 0,7 mg/kg dopo tre settimane se i parametri ematici sono adeguati.
- È necessario monitorare regolarmente emoglobina e piastrine, soprattutto nelle prime somministrazioni, e adattare la dose in caso di valori alterati.
- Il farmaco è controindicato in caso di piastrinopenia persistente <50x10⁹/L o ipersensibilità ai componenti.
- Non è raccomandato durante gravidanza o allattamento.

Efficacia

- Sotatercept ha mostrato efficacia nel trattamento della IAP attraverso diversi studi. Nel trial di fase III STELLAR, i pazienti trattati con sotatercept hanno mostrato un miglioramento significativo nella distanza percorsa in 6 minuti. Questo miglioramento è stato accompagnato da risultati positivi in vari endpoint secondari, inclusi la riduzione delle RVP, il miglioramento dei livelli di NT-proBNP e della CF-OMS. Le analisi secondarie suggeriscono che sotatercept possa anche ridurre le pressioni polmonari e migliorare la funzione del cuore destro.
- È interessante inoltre aggiungere che alcuni autori hanno sviluppato un modello di tipo Markov per confrontare gli esiti clinici di sotatercept più terapia di base rispetto alla sola terapia di base in pazienti con IAP su un orizzonte temporale a vita basandosi sui dati di STELLAR. Il modello ha evidenziato che l'aggiunta di sotatercept alla terapia di base ha aumentato significativamente l'aspettativa di vita (16,5 vs 5,1 anni), con un guadagno di 11,5 anni per paziente. In aggiunta, sotatercept ha ridotto nel modello l'uso di prostaciline infuse, le ospedalizzazioni per IAP e i trapianti di polmone/cuore-polmone. Analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza del modello, tuttavia sono necessari dati reali per confermare questi risultati.
- I dati più recenti dello studio ZENITH forniscono ulteriori evidenze sull'efficacia del farmaco e i dati ad interim dello studio SOTERIA suggeriscono il mantenimento dell'effetto a lungo termine. Inoltre, secondo i risultati dello studio HYPERION, recentemente pubblicati, l'aggiunta di sotatercept alla terapia di background ha ridotto del 76% il verificarsi di eventi di peggioramento clinico rispetto al placebo in pazienti adulti con IAP diagnosticata entro 12 mesi dallo screening e a rischio intermedio o alto di progressione della malattia o mortalità.
- Le prospettive future degli studi sul sotatercept sono incoraggianti, con studi che mirano a valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in diverse popolazioni. I dati preliminari del trial SOTERIA indicano un potenziale mantenimento dei benefici dopo un follow-up a lungo termine. Inoltre, sono in corso anche due trial di fase II per la popolazione pediatrica e per pazienti con ipertensione polmonare post-capillare e pre-capillare combinata dovuta a insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata. Questi studi contribuiranno a definire ulteriormente il ruolo del sotatercept nel trattamento della IAP.

Sicurezza

- In merito alla sicurezza, lo studio STELLAR fornisce i dati più completi sugli effetti avversi del sotatercept rispetto al placebo. Dopo 24 settimane, il 84,7% dei pazienti con sotatercept e l'87,5% con placebo hanno riportato eventi avversi. Gli eventi più comuni includono mal di testa ed epistassi. Eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nel 41,1% dei pazienti con sotatercept. Gli eventi gravi sono stati riportati nel 14,1% dei pazienti con sotatercept e nel 22,5% con placebo. Si sono riscontrati aumenti significativi nel gruppo ricevente sotatercept per diversi eventi avversi, quali aumento dei livelli di emoglobina, eventi di sanguinamento, epistassi, teleangectasia e vertigini. In particolare, eventi avversi di interesse speciale si sono manifestati nel 49,1% dei pazienti trattati con sotatercept, includendo emorragie e aumento della pressione sanguigna. L'emoglobina è aumentata mediamente di 1,3 g/dL nei pazienti con sotatercept, mentre la conta piastrinica è diminuita. Ad ogni modo, nessuno di questi eventi è stato considerato grave o serio. Le differenze significative tra i gruppi mostrano che gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nel gruppo sotatercept, ma con minori interruzioni del trattamento e minori eventi avversi che hanno portato al decesso rispetto al placebo.
- A tali evidenze si aggiungono i risultati dello studio HYPERION pubblicato più recentemente, che confermano un profilo di sicurezza complessivamente coerente con quello osservato in STELLAR.
- Il sistema di somministrazione sottocutanea è inoltre meno gravoso rispetto ad altri trattamenti per la IAP, come i prostanoidi per via inalatoria o endovenosa.

Bibliografia

- [1] Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1978-88. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.039>.
- [2] Upton PD, Dunmore BJ, Li W, Morrell NW. An emerging class of new therapeutics targeting TGF, Activin, and BMP ligands in pulmonary arterial hypertension. *Dev Dyn* 2023;252:327-42. <https://doi.org/10.1002/dvdy.478>.
- [3] Kingwell K. FDA approves Merck & Co's pulmonary arterial hypertension drug sotatercept. *Nat Rev Drug Discov* 2024;23:327. <https://doi.org/10.1038/d41573-024-00054-y>
- [4] Food & Drug Administration (FDA). U.S. Prescribing Information. Winrevair (Sotatercept-Csrk). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761363s0001bl.pdf. Accessed 16/10/2024
- [5] European Medicines Agency (EMA). Winrevair. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/winrevair>. Accessed on 16/10/2024.
- [6] Merck. Merck Receives European Commission Approval for WINREVAIR™ (sotatercept) in Combination With Other Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapies, for the Treatment of PAH in Adult Patients With Functional Class II-III. Available at: <https://www.merck.com/news/merck-receives-european-commission-approval-for-winrevair-sotatercept-in-combination-with-other-pulmonary-arterial-hypertension-pah-therapies-for-the-treatment-of-pah-in-adult-patients-w/>. Accessed on 16/10/2024.
- [7] European Medicines Agency (EMA). Winrevair: Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto. Available at: https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/winrevair-epar-product-information_it.pdf. Accessed on 16/10/2024
- [8] Savale L, Tu L, Normand C, Boucly A, Sitbon O, Montani D, Olsson KM, Park DH, Fuge J, Kamp JC, Humbert M, Hoeper MM, Guignabert C. Effect of sotatercept on circulating proteomics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024 Oct 31;64:2401483. <https://doi.org/10.1183/13993003.01483-2024>.
- [9] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeck G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:1478-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>.
- [10] Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, Souza R, Waxman A, Escribano Subias P, Feldman J, Meyer G, Montani D, Olsson KM, Manimaran S, Barnes J, Linde PG, de Oliveira Pena J, Badesch DB; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2021;384:1204-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024277>.
- [11] Kang C. Sotatercept: First Approval. *Drugs* 2024;84:857-62. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02058-9>.
- [12] Deng J. Clinical application of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiothorac Surg* 2021;16:311. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01696-4>.
- [13] Lewis RA, Durrington C, Condliffe R, Kiely DG. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? *Eur Respir Rev* 2020;29:200009. <https://doi.org/10.1183/16000617.0009-2020>.
- [14] Wronski SL, Mordin M, Kelley K, Anguiano RH, Classi P, Shen E, Manaker S. The Role of Noninvasive Endpoints in Predicting Long-Term Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2020;198:65-86. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00289-2>.
- [15] Ait-Oudhia S, Jaworowicz D, Hu Z, Bihorel S, Hu S, Balasubrahmanyam B, Mistry B, de Oliveira Pena J, Wenning L, Gheys F. Population pharmacokinetic modeling of sotatercept in healthy participants and patients with pulmonary arterial hypertension. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2024;13:1380-93. <https://doi.org/10.1002/psp4.13166>.
- [16] Liao K, Mackenzie H, Ait-Oudhia S, Manimaran S, Zeng Y, Akers T, Yun T, de Oliveira Pena J. The Impact of Immunogenicity on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Sotatercept in a Phase III Study of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2024;115:478-87. <https://doi.org/10.1002/cpt.3116>.
- [17] Garrity C, Hamel C, Trivella M, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Devane D, Kamel C, Griebler U, King VJ; Cochrane Rapid Reviews Methods Group. Updated recommendations for the Cochrane rapid review methods guidance for rapid reviews of effectiveness. *BMJ* 2024;384:e076335. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076335>.
- [18] Lo Moro G, Scaioli G, Bert F. Efficacy and safety of Sotatercept for patients with pulmonary arterial hypertension: a rapid review protocol for Health Technology Assessment. *osf.io/cs4zt*. Published 2024.
- [19] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- [20] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- [21] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- [22] Uddin N, Ashraf MT, Sam SJ, Sohail A, Ismail SM, Paladini A, Syed AA, Mohamad T, Varrassi G, Kumar S, Khatri M. Treating Pulmonary Arterial Hypertension With Sotatercept: A Meta-Analysis. *Cureus* 2024;16:e51867. <https://doi.org/10.7759/cureus.51867>.

- [23] Nasrollahizadeh A, Soleimani H, Nasrollahizadeh A, Hashemi SM, Hosseini K. Navigating the Sotatercept landscape: A meta-analysis of clinical outcomes. *Clin Cardiol* 2024;47:e24173. <https://doi.org/10.1002/clc.24173>
- [24] Pitre T, Desai K, Mah J, Zeraatkar D, Humbert M. Comparative Effectiveness of Sotatercept and Approved Add-On Pulmonary Arterial Hypertension Therapies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2024;21:1194-203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202311-942OC>
- [25] Jaiswal V, Ang SP, Agrawal V, Borra V, Bandyopadhyay D, Dhakal A, DeMarco T, Fonarow GC. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Open* 2023;3:oead086. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead086>
- [26] Nikitin D, Lin GA, Whittington MD, Nhan E, Kayali Y, Rind DM, Pearson SD, Agboola F. The effectiveness and value of sotatercept for pulmonary arterial hypertension: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. *J Manag Care Spec Pharm* 2024 May;30:491-5. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.30.5.491>
- [27] Torbic H, Tonelli AR. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension in the Inpatient Setting. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2024;29. <https://doi.org/10.1177/10742484231225310>
- [28] Lin G, Whittington M, Nikitin D, Nhan E, Richardson M, Pearson SD, Rind DM. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension: Effectiveness and Value; Draft Evidence Report.; 2023. Available at: https://icer.org/wp-content/uploads/2023/05/PAH_Draft-Report_For-Publication_09252023.pdf Accessed on 16/10/2024
- [29] Waxman AB, Systrom DM, Manimaran S, de Oliveira Pena J, Lu J, Rischard FP. SPECTRA Phase 2b Study: Impact of Sotatercept on Exercise Tolerance and Right Ventricular Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Hear Fail* 2024;17. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011227>
- [30] Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Waxman AB, Grünig E, Kopeß G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Lin J, Johnson-Levonas AO, de Oliveira Pena J, Humbert M, Hoepfer MM. Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. *Eur Respir J* 2023;62:2301107. <https://doi.org/10.1183/13993003.01107-2023>
- [31] Olsson KM, Fuge J, Park DH, Kamp JC, Brod T, Harrigfeld B, Schupp JC, Hoepfer MM. Effects of sotatercept on lung diffusion capacity and blood gases in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2023;62:2301070. <https://doi.org/10.1183/13993003.01070-2023>
- [32] Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoepfer MM, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Ghofrani HA, Escribano Subias P, Feldman J, Meyer G, Montani D, Olsson KM, Manimaran S, Mikhailova E, De Oliveira Pena J, Badesch DB. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J* 2023;61:2201347. <https://doi.org/10.1183/13993003.01347-2022>
- [33] Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Humbert M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, de Oliveira Pena J, Lu JT, Manimaran S, Gibbs JSR. Long-Term Effects of Sotatercept on Right Ventricular Function: Results From the PULSAR Study. *JACC Heart Fail* 2023;11:1457-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.030>
- [34] Preston IR, Badesch D, Ghofrani H-A, Gibbs SJR, Gomberg-Maitland M, Hoepfer MM, Humbert M, McLaughlin VV, Waxman AB, Manimaran S, Mikhailova E, De Oliveira Pena J, De Souza R. Late Breaking Abstract - A long-term follow-up (LTFU) study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension (PAH). *Pulmonary Hypertension. European Respiratory Society 2023:OA739*. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.OA739>
- [35] Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- [36] ClinicalTrials.gov. Search Results for Sotatercept. Available at: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Sotatercept>. Accessed on 16/10/2024
- [37] Ulrich S. A Further Step Toward Meaningful Trial Outcomes for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Minimal Important Difference in 6-minute-walk Distance. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207(8):972-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0143ED>
- [38] Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, Appleby DH, Blank K, Grinnan D, Holmes JH, Mathai SC, Minhas J, Ventetuolo CE, Zamanian RT, Kawut SM. Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:1070-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1547OC>
- [39] Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Moles VM, Savale L, Vizza CD, Rosenkranz S, Shi Y, Miller B, Mackenzie HS, Kim SS, Loureiro MJ, Patel MJ, Koglin J, Cornell AG, Hoepfer MM; ZENITH Trial Investigators. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med* 2023;392:1987-2000. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415160>
- [40] McLaughlin VV, Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Kopeß G, Meyer G, Olsson KM, Fu W, Shi Y, Miller B, Kim SS, Mackenzie HS, Brambatti M, Patel MJ, Koglin J, Cornell AG, Humbert M; HYPERION Trial Investigators. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. *N Engl J Med* 2025;393:1599-611. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2508170>
- [41] Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoepfer MM, Humbert M, McLaughlin VV, Waxman AB, Manimaran S, Mikhailova E, Reddy M, Lau A, de Oliveira Pena J, Souza R. A Long-Term Follow-Up Study of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Interim Results of SOTERIA. *Eur Respir J* 2025;2401435. <https://doi.org/10.1183/13993003.01435-2024>
- [42] Merck. Merck Announces Pivotal Phase 3 ZENITH Trial Evaluating WINREVAIR™ (sotatercept-csrk) Met Primary Endpoint at Interim Analysis. Available at: <https://www.merck.com/news/merck-announces-pivotal-phase-3-zenith-trial-evaluating-winrevair-sotatercept-csrk-met-primary-endpoint-at-interim-analysis/>. Accessed on 28/01/2025
- [43] Merck Announces Decision to Stop Phase 3 HYPERION Trial Evaluating WINREVAIR™ (sotatercept-csrk) Early and Move to Final Analysis. Available at: <https://www.merck.com/news/merck-announces-decision-to-stop-phase-3-hyperion-trial-evaluating-winrevair-sotatercept-csrk-early-and-move-to-final-analysis/>. Accessed on 29/03/2025
- [44] McLaughlin V, Alsumali A, Liu R, Klok R, Martinez EC, Nourhoussein I, Bernotas D, Chevure J, Pausch C, De Oliveira Pena J, Lautsch D, Hoepfer MM. Population Health Model Predicting the Long-Term Impact of Sotatercept on Morbidity and Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *Adv Ther* 2024;41:130-51. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02684-x>

Impatto economico di sotatercept in pazienti con Iperensione Arteriosa Polmonare

MARTINA PAOLETTI¹, ANDREA MARCELLUSI²

¹ Valutazioni economiche e HTA, CEIS; Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma;

² Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una patologia rara caratterizzata da un elevato peso epidemiologico, economico e sociale. Nonostante esistano molteplici terapie per il trattamento dei pazienti con IAP si registra ancora un elevato *unmet medical need* in quanto gli attuali trattamenti agiscono prevalentemente sulle manifestazioni e sulla sintomatologia della patologia e non sulle sue cause.

Lo scopo del presente capitolo è quello di riportare i risultati dell'analisi di *cost-consequence* di sotatercept in *add-on* alla *background therapy* (BGT) per il trattamento di pazienti adulti affetti da IAP.

Analisi di Cost-Consequence

METODOLOGIA

È stata sviluppata una analisi di *cost-consequence* al fine di stimare gli eventi sanitari associati all'ipertensione arteriosa polmonare e i relativi costi diretti in due scenari distinti:

- uno scenario in cui i pazienti con IAP ricevono esclusivamente la terapia di *background* (*Background Therapy* - BGT), senza l'introduzione di sotatercept;
- uno scenario in cui si prevede l'introduzione progressiva di sotatercept come trattamento aggiuntivo alla terapia di *background* esistente.

L'analisi ha consentito di valutare l'impatto clinico ed economico derivante dall'adozione di sotatercept in ag-

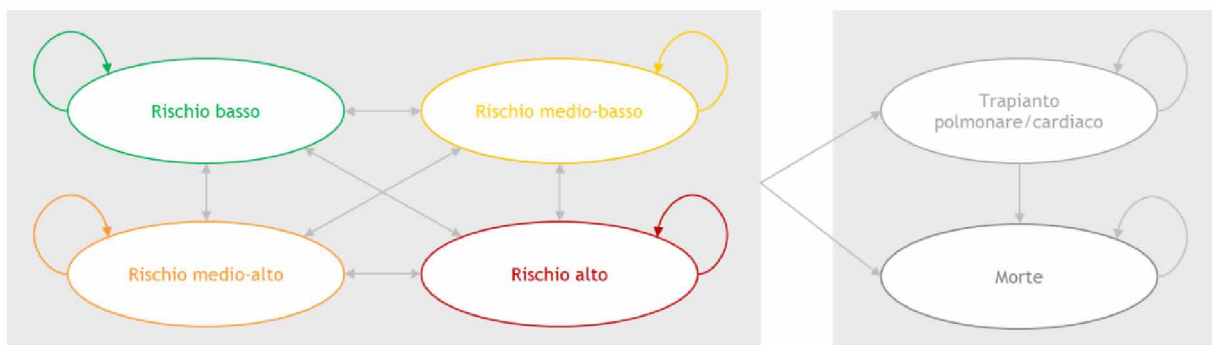
giunta alla BGT, confrontando i costi e gli eventi sanitari totali stimati per ciascuno scenario.

La valutazione è stata condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e considerando un orizzonte temporale di 3 anni. Il numero di eventi sanitari correlati all'IAP ed i costi ad essi associati sono stati stimati in corrispondenza di ciascun anno di analisi. L'analisi economica è stata condotta attraverso l'impiego di un modello di Markov, tale da rappresentare la progressione naturale della malattia attraverso sei stati di salute mutuamente esclusivi e definiti in relazione al rischio di ipertensione arteriosa polmonare (basato su fattori prognostici e di rischio per la sopravvivenza e la progressione della malattia) e in linea con quanto già pubblicato in letteratura [1] (**Fig. 1**). In particolare, tali stati di salute sono stati definiti seguendo il sistema di valutazione del rischio a 4 livelli per l'ipertensione arteriosa polmonare, raccomandato dalle linee guida del 2022 della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Pneumologia (ERS) [2-4].

Questo approccio completo consente di valutare la gravità e l'evoluzione della malattia classificando i pazienti in quattro categorie di rischio sulla base di valori soglia di alcuni indicatori chiave della prognosi nella IAP, tra cui la classe funzionale (così come definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS), la distanza percorsa nel test del cammino di sei minuti (6MWD) e i livelli plasmatici del NT-proBNP, un marcatore di stress cardiaco. [4].

I pazienti entrano nel modello attraverso uno dei quattro stati di rischio iniziali e nel corso del tempo possono

Fig. 1. Struttura del modello di Markov.



permanere nello stato di salute già occupato, passare a livelli di rischio più elevati, progredire verso il trapianto o morire. La durata del ciclo del modello risulta in linea con il programma delle visite di follow-up nello studio STELLAR [5], in particolare: 3 settimane per il primo ciclo, 9 settimane per il secondo ciclo e 12 settimane per il terzo ciclo; tutti i cicli successivi sono stati impostati su una durata di 12 settimane. Il modello tiene conto, inoltre, della correzione del mezzo ciclo.

Le probabilità di transizione tra gli stati di rischio a sei mesi in entrambi i bracci di trattamento sono state stimate attraverso i dati provenienti dallo studio clinico STELLAR. Tutti gli input clinici utilizzati nel modello sono riassunti nella **Tabella I**. Nel caso di un peggioramento clinico, i pazienti potranno essere sottoposti a trapianto polmonare/cardiac o morire; sono state dunque considerate anche specifiche probabilità di transizione allo stato di trapianto [1] e allo stato di morte [6, 7] (**Tab. I**). La probabilità di morte dipende sia dallo stato di rischio, sia dal trattamento ricevuto, mentre la probabilità di sottoporsi a trapianto dipende esclusivamente dallo stato di rischio in cui si trova il paziente. Per stimare la probabilità di morte associata al trattamento con sotatercept+BGT rispetto al braccio placebo, è stato applicato un *hazard ratio* pari a 0,25 per sotatercept+BGT rispetto alla sola BGT, come osservato nello studio clinico STELLAR [5].

I pazienti con IAP vengono ospedalizzati di frequente a causa della malattia; in particolare, i pazienti che si trovano in uno stato di salute di rischio più elevato hanno una probabilità maggiore di essere ricoverati. Per questo motivo, il modello tiene conto anche delle probabilità annuali di ospedalizzazione correlata all'IAP, le quali variano in base allo stato di rischio del paziente (come dettagliato nella **Tabella I**). L'effetto del trattamento su queste probabilità è stato considerato applicando un *hazard ratio* di 0,08 per sotatercept rispetto al placebo, come osservato nello studio STELLAR [5].

Al fine di valutare la sensibilità dei risultati dell'analisi al variare dei singoli parametri inclusi nel modello è stata eseguita un'analisi di sensibilità deterministica univariata (*Deterministic Sensitivity Analysis* - DSA). Tale analisi è stata condotta assumendo per ogni parametro una variabilità pari al 10%.

POPOLAZIONE ELEGGIBILE E SCENARI DI ANALISI

Il modello tiene conto sia dei casi prevalenti, che entrano nel modello al primo anno, sia dei casi incidenti, i quali vengono aggiunti annualmente in corrispondenza di ciascun anno successivo (ovvero nel secondo e terzo anno). I dati di prevalenza e incidenza sono stati ricavati dalla letteratura pubblicata. A partire dal secondo anno, la coorte di pazienti simulata all'interno del modello comprende sia i nuovi pazienti eleggibili al trattamento con sotatercept+BGT (pazienti incidenti), sia i pazienti sopravvissuti all'anno precedente, i quali continuano a risultare eleggibili al trattamento con sotatercept+BGT. La coorte di pazienti eleggibile al trattamento con sotatercept che entra nel modello al primo anno di analisi è stata stimata applicando la proporzione di pazienti in

classe funzionale CF-OMS II/III (57,2%) alla popolazione totale affetta da IAP, pari a circa 3.500 pazienti [8]. Il numero di pazienti al secondo e terzo anno di analisi è stato calcolato sommando ai pazienti prevalenti (sopravvissuti all'anno precedente) coloro che progrediscono alla classe funzionale II/III, insieme ai nuovi casi di IAP (**Tab. II**).

Di conseguenza, il numero di pazienti eleggibili al trattamento con sotatercept e simulati all'interno del modello in corrispondenza di ciascun anno di analisi è risultato pari a 2.000 pazienti al primo anno, 2.185 pazienti al secondo anno e 2.305 pazienti al terzo anno.

Il numero di pazienti in trattamento con ciascuna terapia è stato stimato a partire dal numero di pazienti eleggibili al trattamento con sotatercept al netto dei pazienti deceduti in corrispondenza di ciascun anno di analisi (pari al 3,7%, 10,7% e 17,7% dei pazienti eleggibili rispettivamente all'anno 1, 2 e 3 nello scenario senza sotatercept e al 2,9%, 7,8% e 11,7% nello scenario con sotatercept). Il modello, dunque, registra gli altri eventi clinici e i costi ad essi associati per i pazienti che sopravvivono fino alla fine dell'anno di analisi, nell'ipotesi che tutti i decessi osservati nel corso dell'anno avvengano il primo gennaio di ogni anno. Si riporta in **Tabella III** la distribuzione delle quote di mercato nei due scenari in analisi per i pazienti sopravvissuti all'anno 1, 2 e 3. Nello scenario alternativo, il numero di pazienti trattati con sotatercept+BGT è stato assunto pari a N=543 all'anno 1, N=944 all'anno 2 e N=1.240 all'anno 3; tali valori assoluti corrispondono ad una quota del 27,2%, 43,2% e 53,8% sul totale dei pazienti eleggibili.

DATA INPUT DI COSTO

Nell'analisi sono stati inclusi il costo associato all'utilizzo delle risorse sanitarie per stato di malattia, il costo associato agli eventi clinici, quali ospedalizzazioni e trapianti, e il costo associato alle cure di fine vita.

I costi annui associati all'utilizzo delle risorse sanitarie impiegate per la gestione della malattia sono stati stimati in relazione a ciascuno stato di salute al fine di riflettere la maggiore necessità di assistenza sanitaria da parte dei pazienti con classe di rischio più alta. Tali costi annui sono stati stimati considerando le frequenze di utilizzo e i costi unitari di ciascuna risorsa sanitaria ottenuti dalla letteratura [12] e dall'opinione di esperti clinici (**Tab. IV**). In particolare, è stato stimato un costo medio annuo pari a € 3.773,97 per i pazienti nello stato di salute a basso rischio, € 4.421,90 per i pazienti nello stato di rischio medio-basso, € 7.296,34 per i pazienti nello stato di rischio medio-alto, € 8.734,51 per i pazienti nello stato di rischio alto e € 11.923,66 per i pazienti a seguito di un trapianto polmonare/cardiac o.

Per quanto riguarda gli eventi clinici, al fine di valorizzare il trapianto di polmone/cuore è stato utilizzato un costo per evento pari a € 70.079,50; tale costo è stato ottenuto come media delle tariffe nazionali relative ai DRG 495 e 102 [13] ponderata sulla base della distribuzione osservata dei trapianti [14].

Tab. I. Probabilità di transizione del modello.

Parametro	Sotatercept + background therapy	Background therapy	Fonte
Distribuzione iniziale			
Basso rischio	29,6%	McLaughlin V, et al., 2024 [1]	
Rischio medio-basso	44,2%		
Rischio medio-alto	25,2%		
Alto rischio	0,9%		
Probabilità di transizione a 6 mesi			
Dallo stato di salute di basso rischio a:			
Basso rischio	95,5%	84,1%	STELLAR [5]
Rischio medio-basso	4,5%	13,6%	
Rischio medio-alto	0,0%	2,3%	
Alto rischio	0,0%	0,0%	
Dallo stato di salute di rischio medio-basso a:			
Basso rischio	50,7%	17,5%	STELLAR [5]
Rischio medio-basso	46,4%	63,5%	
Rischio medio-alto	2,9%	15,9%	
Alto rischio	0,0%	3,2%	
Dallo stato di salute di rischio medio-alto a:			
Basso rischio	32,4%	0,0%	STELLAR [5]
Rischio medio-basso	44,1%	25,8%	
Rischio medio-alto	23,5%	58,1%	
Alto rischio	0,0%	16,1%	
Dallo stato di salute di rischio alto a:			
Basso rischio	0,0%	0,0%	STELLAR [5] (a causa del basso numero di pazienti che nello studio clinico STELLAR sono passati allo stato di rischio alto, è stato assunto in maniera conservativa che non ci sia nessuna differenza tra i due trattamenti)
Rischio medio-basso	0,0%	0,0%	
Rischio medio-alto	0,0%	0,0%	
Alto rischio	100,0%	100,0%	
Probabilità di transizione allo stato di trapianto polmonare/cardiaco a 6 mesi			
Basso rischio	Assunto uguale al trattamento con la sola BGT	0,0%	In linea con le linee guida per il trattamento dell'ipertensione polmonare del 2022 [4] è stato ipotizzato che solo i pazienti a rischio medio-alto o alto siano idonei al trapianto polmonare/cardiaco
Rischio medio-basso		0,0%	
Rischio medio-alto		0,1%	
Alto rischio		0,1%	
Probabilità di morte per tutte le cause a 6 mesi			
Basso rischio	Hazard ratio pari a 0,25 applicato al braccio di trattamento con sola BGT	1,0%	[6]
Rischio medio-basso		3,4%	
Rischio medio-alto		6,6%	
Alto rischio		14,0%	
Post trapianto polmonare/cardiaco	6,0%	6,0%	[7]
Probabilità annua di ospedalizzazione			
Basso rischio	Hazard ratio pari a 0,08 applicato al braccio di trattamento con sola BGT	7,8%	McLaughlin V, et al., 2024 [1]
Rischio medio-basso		11,3%	
Rischio medio-alto		17,4%	
Alto rischio		22,7%	
Post trapianto polmonare/cardiaco	7,8%	7,8%	A causa dell'assenza di dati relativi al trapianto nello studio clinico STELLAR e nella letteratura in generale, principalmente a causa della natura rara del trapianto nei pazienti con IAP, la probabilità di ospedalizzazione per lo stato "post-trapianto polmonare/cardiaco" è stata assunta pari a quella stimata per lo stato di basso rischio

Il costo delle ospedalizzazioni è stato stimato attraverso delle elaborazioni dal rapporto SDO [14] ed è risultato pari a € 4.349,15.

Infine, il costo associato alle cure palliative di fine vita è stato stimato a partire dai dati pubblicati in letteratura

ed è risultato pari € 11.828,15. Nello specifico, per la stima di tale costo sono stati considerati i valori associati alle cure palliative forniti da Scaccabarozzi et al (2017) [15] e da Scaccabarozzi et al. (2022) [16] rispettivamente per il setting ospedaliero (€7.882,30, ultimi

Tab. II. Dati di incidenza e prevalenza per la stima della popolazione eleggibile.

Parametro	Valore	Popolazione stimata	Fonte
Pazienti eleggibili al trattamento con sotatercept all'anno 1			
Prevalenza dell'IAP (per milione)	59,3	3500	Osservatorio malattie rare [8]
Percentuale con OMS- CF II/III	57,2%	2000	Kearney internal MR MSD
Percentuale con OMS-CF I	5,0%	175	Kearney internal MR MSD
Progressione annua da CF I a CF II/III	40%	70	Coyle et al. (2016) [9]
Pazienti eleggibili al trattamento con sotatercept all'anno 2+			
Prevalenza dell'IAP (per milione)	2,3	136	Leber et al. (2021) [10]
Percentuale con OMS CF II/III	85%	115	Chang et al. (2022) [11]
Percentuale con OMS CF I	7,7%	10	Chang et al. (2022) [11]
Progressione annua da CF I a CF II/III	40%	4	Coyle et al. (2016) [9]

Tab. III. Distribuzione delle quote di mercato prima e dopo l'introduzione di sotatercept

	Anno 1 (% pazienti, N)	Anno 2 (% pazienti, N)	Anno 3 (% pazienti, N)
Scenario attuale			
Sotatercept + background therapy	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
Background therapy	96,3% (1926)	89,3% (1953)	82,3% (1897)
Totale	100,0% (1926)	100,0% (1953)	100,0% (1897)
Scenario alternativo			
Sotatercept + background therapy	27,2% (543)	43,2% (944)	53,8% (1240)
Background therapy	70,0% (1399)	49,1% (1072)	34,5% (794)
Totale	100,0% (1942)	100,0% (2016)	100,0% (2035)

Tab. IV. Consumo di risorse sanitarie e costi unitari (Fonte [12] e KOL)

Risorse sanitarie	Consumo di risorse annuo					Costo unitario
	Rischio basso	Rischio intermedio-basso	Rischio intermedio-alto	Rischio alto	Post trapianto	
Medico generale	2,6	2,6	3,8	5,39	6,0	22,00 €
Infermiere	2,8	2,8	5,5	8,8	12,0	30,09 €
Assistenza specializzata	2,8	2,8	4,2	7,1	12,0	97,50 €
Visite di emergenza	1,0	3,5	3,6	7,2	6,0	241,00 €
Elettrocardiogramma	2,5	2,5	3,5	4,0	3,50	11,60 €
Test da sforzo cardiopolmonare	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	83,65 €
Test del cammino (6MWT)	2,5	2,5	3,5	4,0	4,0	56,50 €
Ecocardiogramma	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	66,00 €
Analisi biochimica	2,5	2,5	3,5	4,0	10,0	28,60 €
Analisi biochimica estesa	0,0	0,0	0,0	0,0	12,0	282,22 €
Scansione V/Q	0,5	0,5	0,5	0,5	2,0	285,00 €
Cateterizzazione del cuore destro	1,0	1,0	2,0	2,0	1,0	2.500,00 €
Angio-TAC	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	90,85 €
Saturazione di ossigeno	2,5	2,5	3,5	6,0	12,0	9,50 €
Radiografia del torace	1,0	1,0	1,0	2,0	10,0	15,45 €

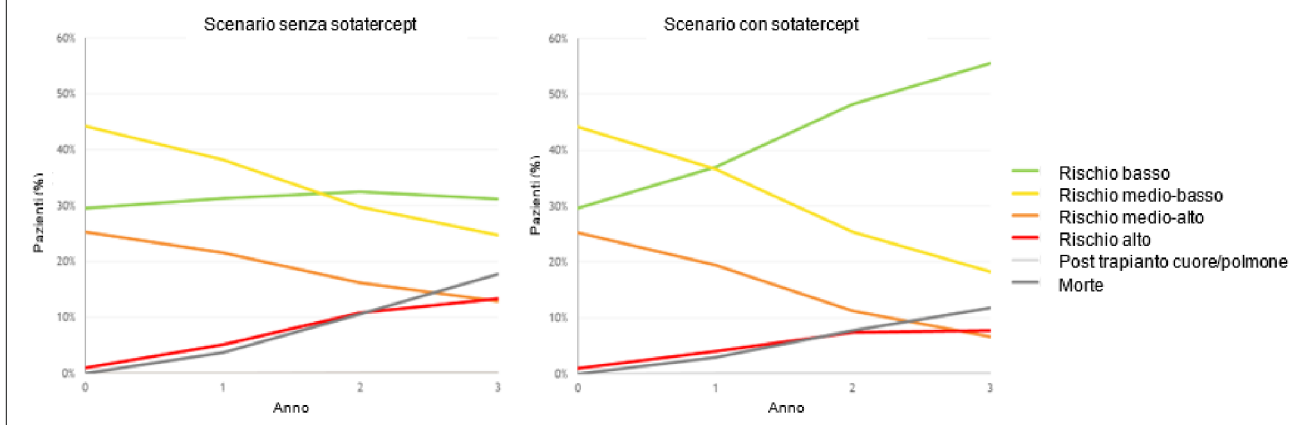
12 mesi di vita del paziente) e domiciliare (€ 2.097,00). Tali costi sono stati attualizzati secondo l'indice dei prezzi al consumo per le rivalutazioni monetarie [17]. Tale costo è stato applicato come costo *one-off* ai pazienti deceduti.

Risultati

Nello scenario senza sotatercept, il 33,5% dei pazienti ha mostrato una progressione della malattia o è deceduto

nell'arco dei 3 anni di analisi (**Fig. 2**). Al contrario, nello scenario con sotatercept, questa proporzione è risultata significativamente inferiore, pari al 21,3%.

In presenza di sotatercept il miglioramento della malattia è stato più frequente (15,9% rispetto al 12,3% nello scenario senza sotatercept). Inoltre, la quota di pazienti nello stato di basso rischio è aumentata gradualmente nel tempo nello scenario con sotatercept, mentre è rimasta stabile in quello senza sotatercept (**Fig. 2**).

Fig. 2. Distribuzione stimata dei pazienti per stato di salute nello scenario con sotatercept (A) e senza sotatercept (B).**Tab. V.** Numero di eventi clinici su un orizzonte temporale di 3 anni

		Scenario senza sotatercept	Scenario con sotatercept	Numero di eventi evitati con sotatercept (%)
Morte	Anno 1	74	58	16 (21,8%)
	Anno 2	159	112	47 (29,8%)
	Anno 3	175	101	74 (42,4%)
	Totale	408	270	137 (70,9%)
Trapianto polmone/cuore	Anno 1	0,6	0,5	0,1 (11,9%)
	Anno 2	0,7	0,5	0,2 (30,4%)
	Anno 3	0,7	0,4	0,3 (44,2%)
	Totale	1,9	1,4	0,6 (29,9%)
Ospedalizzazione	Anno 1	234	175	59 (25,3%)
	Anno 2	244	143	101 (41,5%)
	Anno 3	242	113	129 (53,3%)
	Totale	720	430	289 (40,2%)

Su un orizzonte temporale di 3 anni, il modello ha stimato un totale di 408 decessi, due trapianti di polmone/cuore e 720 ricoveri nello scenario senza sotatercept (**Tab. V**). Nello scenario con sotatercept, le previsioni del modello indicano 270 decessi, un trapianto di polmone/cuore e 430 ricoveri.

L'aggiunta di sotatercept alla terapia di base con BGT ha quindi determinato una riduzione di 137 decessi (-42,4%), la prevenzione di un trapianto (-29,9%) e l'evitamento di 289 ricoveri per IAP (-40,2%) (**Tab. V**).

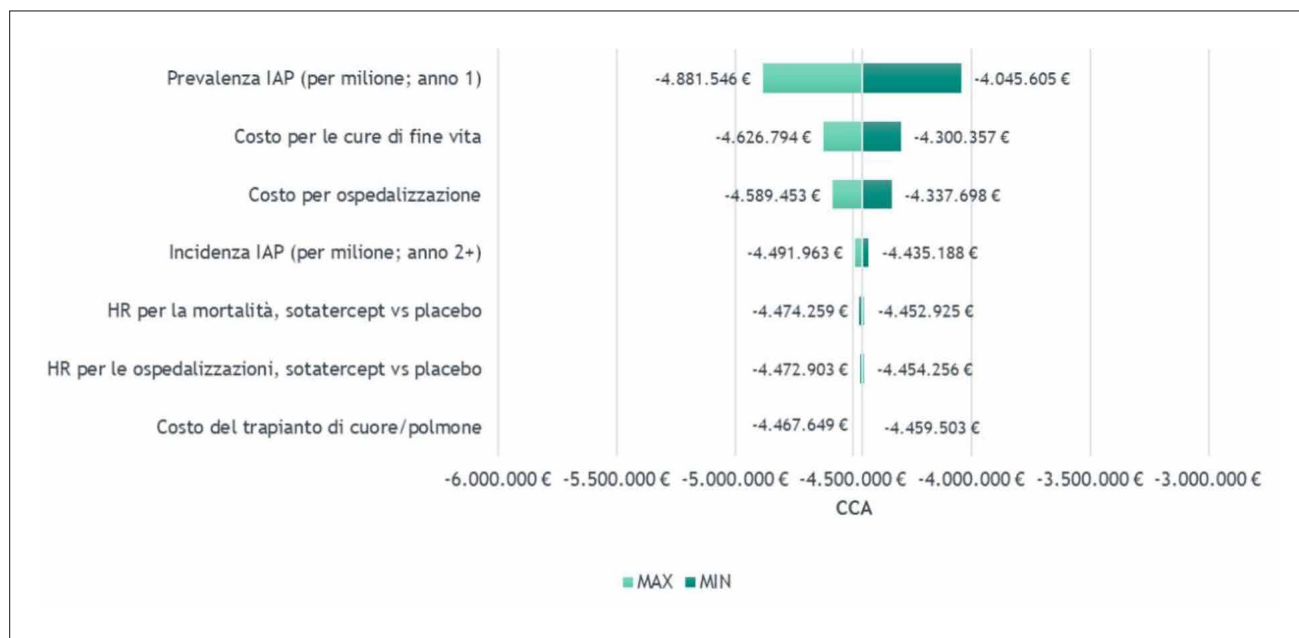
Nello scenario senza trattamento con sotatercept, il modello ha stimato un costo associato alle ospedalizzazioni pari a € 3,1 milioni, un costo per l'utilizzo di risorse sanitarie pari a € 30,1 milioni, un costo di € 136.304 per i trapianti ed un costo di € 4,8 milioni per le cure di fine vita, per un costo totale di 38,2 milioni di euro sull'orizzonte temporale di 3 anni. Nello scenario che prevede l'introduzione di sotatercept in aggiunta alla terapia di *background*, si stima una spesa di € 1,9 milioni per le ospedalizzazioni, € 28,6 milioni per l'utilizzo di risorse sanitarie, € 95.573 per i trapianti e € 3,2 milioni per le cure terminali, per un costo totale di 33,8 milioni di euro nello stesso periodo.

Rispetto allo scenario senza sotatercept, l'introduzione di sotatercept è stata associata a una riduzione complessiva dei costi correlati alla IAP pari a 4,5 milioni di euro (-11,8%) nell'arco dei 3 anni: 1,3 milioni di euro per i costi di ricovero, 1,5 milioni per l'assistenza routinaria, 40.700 euro per i trapianti di polmone/cuore e 1,6 milioni per le cure terminali (**Tab. VI**).

I benefici clinici di sotatercept sono stati approfonditi anche nella letteratura internazionale. In particolare, lo studio di McLaughlin et al. [1], il quale ha analizzato il potenziale impatto clinico a lungo termine di sotatercept utilizzando il medesimo modello di Markov impiegato per questa analisi e i dati provenienti dallo studio clinico STELLAR e dal registro COMPERA, suggerisce come al trattamento con sotatercept, in associazione alla BGT, risulti associata un'aspettativa di vita significativamente maggiore rispetto alla sola BGT (16,5 contro 5,1 anni), con un guadagno medio di 11,5 anni per paziente su un orizzonte temporale *lifetime*. Lo studio ha inoltre evidenziato come al trattamento con sotatercept possano risultare associati benefici clinici in termini di eventi evitati; in particolare, per 1.000 pazienti trattati, lo studio ha stimato circa 683 ricoveri per IAP e 4 trapianti polmonari o cardio-polmonari

Tab. VI. Costi stimati su un orizzonte temporale di 3 anni

		Scenario senza sotatercept	Scenario con sotatercept	Risparmio sui costi con sotatercept (%)
Ospedalizzazioni	Anno 1	€ 1.016.429	€ 759.163	€ 257.266 (25,3%)
	Anno 2	€ 1.061.363	€ 620.909	€ 440.453 (41,5%)
	Anno 3	€ 1.052.293	€ 491.239	€ 561.054 (53,3%)
	Totale	€ 3.130.085	€ 1.871.311	€ 1.258.774 (40,2%)
Utilizzo di risorse sanitarie	Anno 1	€ 9.802.945	€ 9.579.119	€ 223.826 (2,3%)
	Anno 2	€ 10.223.013	€ 9.644.318	€ 578.695 (5,7%)
	Anno 3	€ 10.120.861	€ 9.391.497	€ 729.364 (7,2%)
	Totale	€ 30.146.819	€ 28.614.934	€ 1.531.884 (5,1%)
Trapianto di polmone/cuore	Anno 1	€ 40.379	€ 35.592	€ 4.786 (11,9%)
	Anno 2	€ 46.804	€ 32.572	€ 14.232 (30,4%)
	Anno 3	€ 49.121	€ 27.408	€ 21.713 (44,2%)
	Totale	€ 136.304	€ 95.573	€ 40.731 (29,9%)
Cure di fine vita	Anno 1	€ 871.741	€ 681.372	€ 190.369 (21,8%)
	Anno 2	€ 1.883.436	€ 1.322.082	€ 561.354 (29,8%)
	Anno 3	€ 2.075.447	€ 1.194.982	€ 880.464 (42,4%)
	Totale	€ 4.830.623	€ 3.198.436	€ 1.632.187 (33,8%)
Costo totale	Anno 1	€ 11.731.494	€ 11.055.247	€ 676.247 (5,8%)
	Anno 2	€ 13.214.616	€ 11.619.882	€ 1.594.734 (12,1%)
	Anno 3	€ 13.297.721	€ 11.105.126	€ 2.192.594 (16,5%)
	Totale	€ 38.243.830	€ 33.780.254	€ 4.463.576 (11,8%)

Fig. 3. Grafico tornado.


evitati, oltre a un prolungamento della sopravvivenza libera da prostacicline infuse.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi è stata condotta un'analisi di sensibilità

deterministica. I risultati dell'analisi di sensibilità sono riportati nella **Figura 3**. Il parametro cui è risultato associato il maggiore impatto sul differenziale di costo stimato a tre anni di analisi (scenario con sotatercept vs scenario senza sotatercept, differenziale pari a circa € 4,5 milioni) è la prevalenza della malattia (differenziale max -€4,9 milioni; differenziale min -€4,1 milioni).

Conclusioni

L'analisi di *cost-consequence* ha evidenziato come l'introduzione di sotatercept come terapia aggiuntiva per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in Italia possa comportare vantaggi significativi, sia in termini di eventi clinici evitati, in particolare decessi e ospedalizzazioni, sia in termini di riduzione dei costi sostenuti dal SSN per la gestione dei pazienti con IAP.

ELEMENTI CHIAVE

- L'analisi condotta ha avuto l'obiettivo di valutare l'impatto clinico ed economico dell'introduzione di sotatercept come terapia aggiuntiva alla terapia di *background* nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (IAP) in Italia, considerando un orizzonte temporale di tre anni e la prospettiva del SSN.
- È stata condotta un'analisi di *cost-consequence* utilizzando un modello di Markov per simulare la progressione della malattia attraverso diversi stati di rischio, definiti sulla base delle linee guida ESC/ERS 2022 e di indicatori clinici come la classe funzionale OMS, il test del cammino di sei minuti e i livelli di NT-proBNP. Le probabilità di transizione tra gli stati, così come quelle di ospedalizzazione, trapianto e morte, sono state stimate utilizzando dati clinici dello studio STELLAR, integrati con fonti bibliografiche e opinione di esperti. Il modello ha considerato sia i pazienti prevalenti sia quelli incidenti, stimando per ciascun anno il numero di pazienti eleggibili al trattamento con sotatercept. I costi considerati includevano l'utilizzo delle risorse sanitarie per stato di malattia, gli eventi clinici (ospedalizzazioni e trapianti) e le cure di fine vita.
- I risultati hanno mostrato che l'aggiunta di sotatercept alla terapia di *background* riduce significativamente la progressione della malattia e gli eventi clinici. Su tre anni, rispetto alla sola terapia di *background*, sotatercept ha determinato 137 decessi in meno, un trapianto evitato e 289 ricoveri in meno, con un aumento della quota di pazienti a basso rischio.
- Dal punto di vista economico, l'introduzione di sotatercept ha comportato un risparmio complessivo di circa 4,5 milioni di euro, pari a un decremento dell'11,8% dei costi totali legati alla gestione della malattia, distribuito tra ospedalizzazioni, assistenza routinaria, trapianti e cure terminali.
- L'analisi di sensibilità ha evidenziato che la prevalenza della malattia è il parametro con maggiore influenza sul differenziale di costo.
- In conclusione, l'analisi di *cost-consequence* suggerisce che sotatercept, se aggiunto alla terapia di *background*, offre benefici clinici rilevanti riducendo mortalità, ospedalizzazioni e necessità di trapianto, e comporta al contempo un risparmio economico per il SSN, rappresentando una strategia terapeutica efficace e sostenibile per i pazienti con IAP in Italia.

Bibliografia

- [1] McLaughlin V, Alsumali A, Liu R, Klok R, Martinez EC, Nourhussein I, Bernotas D, Chevure J, Pausch C, De Oliveira Pena J, Lautsch D, Hoeper MM. Population Health Model Predicting the Long-Term Impact of Sotatercept on Morbidity and Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *Adv Ther* 2024;41:130-51. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02684-x>.
- [2] Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, Chaouat A, Picard F, Horeau-Langlard D, Bourdin A, Jutant EM, Beurnier A, Jevnikar M, Jaïs X, Simonneau G, Montani D, Sitbon O, Humbert M. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102419. <https://doi.org/10.1183/13993003.02419-2021>.
- [3] Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Claussen M, Lange TJ, Rosenkranz S. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022;60:2102311. <https://doi.org/10.1183/13993003.02311-2021>.
- [4] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk-Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
- [5] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:1478-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>.
- [6] Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Delcroix M, Ghofrani HA, Ewert R, Kabitz HJ, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Scelsi L, Neurohr C, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Claussen M, Eisenmann S, Schmidt KH, Remppis BA, Skride A, Jureviciene E, Gumbiene L, Miliauskas S, Löffler-Ragg J, Lange TJ, Olsson KM, Hoeper MM, Opitz C. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:102-14. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.003>.
- [7] Bernstein EJ, Bathon JM, Lederer DJ. Survival of adults with systemic autoimmune rheumatic diseases and pulmonary arterial hypertension after lung transplantation. *Rheumatology (United Kingdom)*. Oxford University Press 2018;57:831-4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex527>.
- [8] Osservatorio Malattie Rare. Ipertensione arteriosa polmonare, in Italia ne soffrono circa 3.500 persone [Internet]. 2023. Available at: <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/ipertensione-polmonare/19618>. Accessed on 14/11/2024
- [9] Coyle K, Coyle D, Blouin J, Lee K, Jabr MF, Tran K, Mielniczuk L, Swiston J, Innes M. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study. *Pharmacoeconomics* 2016;34:509-20. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0366-8>.
- [10] Pizzicato LN, Nadipelli VR, Governor S, Mao J, Lanes S, Butler J, Pepe RS, Phatak H, El-Kersh K. Real-world treatment patterns, healthcare resource utilization, and cost among adults with pulmonary arterial hypertension in the United States. *Pulm Circ* 2022;12:e12090. <https://doi.org/10.1002/pul2.12090>.
- [11] Chang KY, Duval S, Badesch DB, Bull TM, Chakinala MM, De Marco T, Frantz RP, Hemnes A, Mathai SC, Rosenzweig EB, Ryan JJ, Thenappan T; PHAR Investigators *. Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Era: Early Insights From the Pulmonary Hypertension Association Registry. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024969. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024969>.
- [12] Paoletti M, Vizza D, D'Alto M, Ghio S, Scelsi L, Badagliacca R, Argiento P, Raineri C, Sciatella P. Economic and Social Burden of Pulmonary Arterial Hypertension in Italy: A Cost-of-Illness Study. *Drugs Real World Outcomes* 2025;12:623-30. <https://doi.org/10.1007/s40801-025-00520-y>.
- [13] Tariffario nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera. [Internet]. 2013. Available at: <https://www.>

trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=S-G&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&art-p=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001. Accessed on 14/11/2024

- [14] Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero - Dati SDO. 2021.
- [15] Scaccabarozzi G, Limonta F, Amodio E. Hospital, local palliative care network and public health: how do they involve terminally ill patients? *Eur J Public Health*. 2017;27:25-30. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw152>

- [16] Scaccabarozzi G, Crippa M, Amodio E, Pellegrini G. Assessing the Costs of Home Palliative Care in Italy: Results for a Demetra Multicentre Study. *Healthcare (Switzerland)*. 2022;10:359. <https://doi.org/10.3390/healthcare10020359>

- [17] Istat. Indice dei prezzi al consumo per le rivalutazioni monetarie [Internet]. [cited 2023 Nov 21]. Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/30440>. Accessed on 21/11/2023

L'attuale percorso assistenziale dei pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa Polmonare e le nuove sfide per un'assistenza sanitaria di valore

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2,3}, RITA DE DONNO⁴, CHIARA SCARFAGNA⁴, DARIO VIZZA⁵, MICHELE D'ALTO⁶, STEFANO GHIO⁷, GIUSEPPE LIMONGELLI⁸, ROBERTO POSCIA⁹, WALTER RICCIARDI⁴, ANTONIO GIULIO DE BELVIS^{10,11}

¹ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

² European University of Technology EUt+, European Union, Cassino; ³ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁵ Centro per l'Ipertensione Polmonare, Policlinico Umberto I; Università degli Studi La Sapienza, Roma; ⁶ Cardiologia CTO, Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione polmonare, Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli-Monaldi-Cotugno-CTO di Napoli;

⁷ U.O.C. di Cardiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Pavia; ⁸ Centro Coordinamento Regionale Malattie Rare della Campania, Napoli; U.O. Malattie cardiovascolari rare ed ereditarie dell'Ospedale Monaldi, Napoli; ⁹ Centro Interdipartimentale Malattie Rare, AOU Policlinico Umberto I, Roma; ¹⁰ Dipartimento di Scienze dell'economia e della gestione aziendale, Facoltà di Economia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ¹¹ UOC Percorsi e Valutazione Outcome Clinici (PeVOC), Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma

Introduzione

IMPORTANZA DEL NEEDS ASSESSMENT NELLA DEFINIZIONE ORGANIZZATIVA DEI PERCORSI CLINICI

Il *Needs Assessment* – valutazione dei bisogni – è un processo strutturato e sistematico che svolge un ruolo fondamentale nella progettazione e implementazione di percorsi clinici efficaci, soprattutto in contesti complessi come quello dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) [1]. La IAP è una condizione rara e progressiva che ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti e richiede un approccio di cura personalizzato e multidisciplinare, data la natura delle terapie disponibili e l'intensità del monitoraggio clinico necessario. L'applicazione del *needs assessment* consente di identificare in modo preciso le necessità cliniche, assistenziali e organizzative, migliorando la qualità dell'assistenza e ottimizzando l'utilizzo delle risorse sanitarie [1].

Questo processo di valutazione dei bisogni si articola in 5 fasi essenziali, di seguito riportate, ognuna delle quali contribuisce a costruire un quadro chiaro e dettagliato delle esigenze esistenti e delle risposte più efficaci:

1. Identificazione degli obiettivi

Nella prima fase, è cruciale stabilire chiaramente gli obiettivi della valutazione dei bisogni, che variano a seconda delle priorità e dei risultati attesi. Nel caso della IAP, gli obiettivi potrebbero includere il miglioramento della gestione clinica, il potenziamento del monitoraggio dei sintomi e la personalizzazione delle terapie. Questa fase orienta l'intero processo, definendo le aree su cui focalizzare la raccolta dei dati e le analisi successive per rispondere alle specificità della condizione e alle necessità dei pazienti.

2. Raccolta dati

La raccolta dati rappresenta la fase più critica, poiché la qualità delle informazioni raccolte determinerà la validità delle decisioni successive. In questa fase, si utilizzano

sia metodi qualitativi che quantitativi per ottenere una visione completa dei bisogni. Nella IAP, questa raccolta può includere sondaggi e questionari ai pazienti per raccogliere informazioni sulla qualità della vita e la percezione della malattia, interviste al personale clinico per individuare necessità di formazione o risorse, e l'analisi dei dati clinici esistenti. *Focus group* e *workshop* con pazienti e *caregiver* forniscono inoltre *insight* preziosi per comprendere le sfide quotidiane e le aspettative verso il trattamento.

3. Analisi dei dati

Una volta raccolti i dati, la fase di analisi è fondamentale per individuare tendenze e problematiche ricorrenti. Per la IAP, l'analisi dei dati può evidenziare aree critiche come la gestione dei sintomi, la necessità di *follow-up* più frequenti, o il supporto psicologico ai pazienti e *caregiver*. Vengono identificati i *gap* tra la situazione attuale e quella desiderata, permettendo di definire priorità specifiche su cui intervenire per garantire che i percorsi di cura siano effettivamente rispondenti ai bisogni reali dei pazienti.

4. Formulazione delle Raccomandazioni

Basandosi sui risultati dell'analisi dei dati, si procede con la formulazione di raccomandazioni mirate. Queste raccomandazioni rappresentano le azioni concrete per colmare le lacune identificate, migliorando i percorsi clinici e organizzativi. Nel contesto della IAP, le raccomandazioni potrebbero includere l'incremento della formazione per il personale sanitario su aspetti specifici della gestione della IAP, l'introduzione di programmi di educazione per i pazienti, o la riorganizzazione dei servizi per facilitare un accesso tempestivo e costante alle cure. Inoltre, possono essere incluse raccomandazioni per l'introduzione di nuove tecnologie di telemedicina per il monitoraggio da remoto.

5. Implementazione e Monitoraggio

Dopo aver stabilito le strategie, la fase di implementazione richiede un piano chiaro per mettere in pratica le raccomandazioni elaborate. Per garantire il successo dell'implementazione, è essenziale definire ruoli e responsabilità, pianificare tempistiche precise e assegnare le risorse necessarie. Il monitoraggio continuo consente di valutare l'efficacia delle azioni intraprese nel lungo periodo, con possibilità di aggiustamenti per rispondere a nuove esigenze o migliorare ulteriormente i servizi. L'approccio strutturato del *needs assessment* produce molteplici benefici. Per i pazienti con IAP, la valutazione dei bisogni consente di sviluppare percorsi clinici che rispondono alle loro specifiche necessità, migliorando la qualità della vita e l'aderenza al trattamento. Inoltre, l'ottimizzazione delle risorse garantisce una distribuzione più efficiente e sostenibile, riducendo sprechi e duplicazioni. La soddisfazione del personale e dei pazienti aumenta quando i bisogni sono adeguatamente soddisfatti, con ricadute positive sui risultati clinici e sul benessere generale dell'organizzazione.

IL MODELLO VALUE BASED HEALTHCARE

Il senso dello sviluppo di un modello organizzativo per la gestione di una tecnologia sanitaria innovativa trova pienamente riscontro anche in un altro degli elementi che permeano integralmente il nostro lavoro, ovvero la *Value-Based Healthcare* (VBHC). La VBHC rappresenta un approccio innovativo e orientato al valore nella gestione della salute, incentrato sulla creazione di valore per i pazienti attraverso un uso ottimale delle risorse sanitarie disponibili. A differenza dei modelli tradizionali, che misurano la *performance* principalmente in termini di costi, la VBHC valuta l'efficacia dei servizi sanitari in base ai risultati clinici e al miglioramento della qualità della vita, rapportati agli *input* finanziari necessari. Questo approccio risponde alla crescente pressione economica sui sistemi sanitari, messi alla prova da costi crescenti e da un aumento di pazienti con condizioni croniche multiple.

La definizione di valore in sanità, secondo il *framework* europeo della VBHC [2], si articola attorno a quattro pilastri fondamentali, che offrono un quadro complessivo per valutare sia l'efficacia che l'efficienza dei servizi sanitari, promuovendo un sistema più equo e sostenibile. Pertanto, i quattro pilastri del valore comprendono:

- **Valore Allocativo:** riguarda l'equa distribuzione delle risorse sanitarie tra diversi gruppi di pazienti, assicurando che tutti abbiano accesso a cure adeguate senza discriminazioni. Questo pilastro mira a bilanciare le risorse a disposizione in modo che possano rispondere alle esigenze di tutta la popolazione, con un'attenzione particolare per i gruppi vulnerabili o i cui bisogni non siano adeguatamente soddisfatti. Nell'ambito della IAP, per esempio, il valore allocativo implica l'accesso alle terapie e ai percorsi di cura per tutti i pazienti, indipendentemente da limitazioni geografiche o economiche;
- **Valore Tecnico:** si focalizza sull'efficienza e l'efficacia clinica, ossia sulla capacità di ottenere i migliori

risultati sanitari possibili con le risorse disponibili. Questo comporta l'adozione delle migliori pratiche cliniche e l'integrazione di tecnologie avanzate per migliorare gli esiti di salute. In un contesto come la IAP, che richiede trattamenti complessi e monitoraggio continuo, il valore tecnico potrebbe includere l'uso di strumenti di telemedicina per garantire un monitoraggio efficiente e ridurre l'impatto dei costi ospedalieri, migliorando al contempo la qualità di vita dei pazienti;

- **Valore Personale:** sottolinea l'importanza di fornire cure in linea con gli obiettivi individuali dei pazienti, adattando le decisioni cliniche alle loro preferenze e valori. La VBHC promuove un approccio di cura personalizzato, dove i pazienti partecipano attivamente alle decisioni riguardanti il proprio percorso terapeutico. Nel caso dei pazienti con IAP, il valore personale si traduce in piani di trattamento che rispettano le priorità di ciascun paziente, come il desiderio di mantenere l'indipendenza o partecipare ad attività sociali, migliorando la loro esperienza complessiva di cura;
- **Valore Sociale:** considera l'impatto della sanità non solo sulla salute individuale, ma anche sul benessere e sulla coesione sociale. Un sistema sanitario basato sulla VBHC deve mirare a migliorare il benessere collettivo e a promuovere la partecipazione sociale. Per i pazienti con IAP, ciò significa non solo trattare la malattia, ma anche facilitare la loro inclusione nella vita comunitaria e lavorativa, attraverso supporto psicologico, programmi di riabilitazione e iniziative di sensibilizzazione pubblica. Questo valore rafforza la percezione di un sistema sanitario che, oltre a essere clinicamente efficace, ha un ruolo nel promuovere l'equità sociale e la coesione della comunità.

Adottare la VBHC offre numerosi benefici. Per i pazienti questo modello garantisce percorsi di cura mirati e adattati alle loro specifiche esigenze, aumentando la probabilità di ottenere esiti positivi in termini di salute e qualità di vita. Per i professionisti sanitari la VBHC crea un contesto in cui le decisioni cliniche sono supportate dai risultati, aumentando la soddisfazione e riducendo il *burnout*. Dal punto di vista del sistema sanitario la VBHC consente un utilizzo più sostenibile delle risorse, riducendo gli sprechi e migliorando l'accesso alle cure.

I Percorsi Clinico Assistenziali

INTRODUZIONE AL PERCORSO CLINICO ASSISTENZIALE

Il Percorso Clinico Assistenziale (PCA) è un modello organizzativo che consente di rispondere in maniera efficace ad uno specifico bisogno di salute del paziente. Definisce una sequenza specifica, spaziale e temporale, delle attività che i professionisti sanitari devono svolgere per garantire un'assistenza adeguata ad ogni paziente che ne ha la necessità. L'elaborazione di questi strumenti di *governance* clinica si basa su una normativa di riferimento che definisce *standard* e linee guida per l'organiz-

zazione e la gestione dei percorsi di cura. In particolare, la gestione assistenziale tramite PCA è stata riconosciuta dalla normativa nazionale come requisito di accreditamento per le strutture sanitarie, come stabilito dal DM 70 del 2015 [3]. La legge Gelli (L. 24/2017) identifica i PCA come risorse essenziali di sicurezza e della qualità delle cure, anche per fini medico legali [4].

I PCA sono stati considerati ed inseriti nel Piano Nazionale di Governo delle Liste d'attesa (PNGLA) 2019-2021 sottolineando il loro ruolo strategico in ottica di programmazione sanitaria [5].

La finalità principale dei PCA è quella di strutturare un'assistenza sanitaria efficiente, sicura e centrata sulle esigenze cliniche del paziente. Nello specifico si propone di:

- migliorare la qualità dell'assistenza, stabilendo obiettivi chiari di cura, facendo riferimento ai principi della medicina basata sull'evidenza (*Evidence Based Medicine* - EBM);
- assicurare una presa in carico continua del paziente, definendo la sequenza degli interventi da seguire in un percorso integrato e orientato alla qualità;
- ridurre i tempi dell'iter diagnostico-terapeutico;
- garantire una comunicazione accurata e trasparente al paziente del suo percorso di cura;
- ottimizzare le risorse disponibili e mettere in atto le azioni essenziali per garantire l'efficacia del percorso, monitorando e documentando indicatori di processo e di esito.

Metodologia

La metodologia adottata in questo capitolo si basa sul modello “*as is - to be*”, una struttura di analisi che permette di osservare e migliorare il modello organizzativo esistente per l'assistenza ai pazienti affetti da IAP. La fase “*as is*” si concentra sull'analisi dello stato attuale, con l'obiettivo di mappare in dettaglio l'assetto organizzativo nazionale, identificando potenziali *gap* che ostacolano l'efficacia e la capillarità del servizio. Questa fase consente di delineare criticità e limiti strutturali dell'attuale sistema di assistenza. Nella fase “*to be*”, invece, si punta a sviluppare proposte organizzative innovative, basate sui dati sistematizzati durante la fase “*as is*”, al fine di superare i limiti rilevati.

L'obiettivo finale è costruire un modello organizzativo più efficace, capace di rispondere meglio ai bisogni dei pazienti con IAP e di garantire una maggiore equità di accesso ai servizi sul territorio nazionale.

DEFINIZIONE DELLO STATO DELL'ARTE – “AS IS”

Mappatura dei centri di riferimento

È stata effettuata una mappatura dei centri accreditati in Italia specializzati nella gestione delle persone affette da IAP. Tale analisi è stata effettuata mediante *web-screeing* dei registri istituzionali e dei siti regionali ponendo particolare attenzione all'attuale gestione delle malattie rare a livello nazionale/regionale con *focus* sulla IAP.

La IAP, infatti, è una malattia rara con una presentazione clinica spesso subdola e con una sintomatologia aspecifica che determina, spesso, un ritardo importante nella diagnosi della patologia a cui si associa un ritardo nella presa in carico del paziente e nell'avvio delle terapie appropriate, con conseguenziale impatto negativo sul quadro clinico e sulla qualità della vita dei pazienti affetti.

Questa analisi è preliminare alla definizione di un percorso “ideale” di gestione dei pazienti affetti da IAP, in cui la mappatura dei centri rappresenta il primo passo di un processo di supporto alle decisioni che tenga conto delle nuove sfide per un'assistenza sanitaria di valore della IAP.

L'analisi si è concentrata su tre contesti regionali - Lombardia, Lazio e Campania - per proporre poi alcune regole organizzative *evidence based* per garantire qualità e sicurezza dei processi assistenziali.

Le tre Regioni sono state selezionate in modo tale da rappresentare contesti differenti rappresentativi del Nord, Centro e Sud del paese e per i quali le evidenze raccolte potessero essere integrate dagli esperti clinici coinvolti nel progetto.

Per ciascuna regione sono state raccolte informazioni specifiche, tra cui: l'esistenza di Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA/PCA) a livello regionale e aziendale riferiti alla IAP, la presenza di un modello organizzativo *Hub & Spoke*, e l'eventuale presenza di altre strutture organizzative rilevanti a livello territoriale. Inoltre, è stata esaminata la presenza di criteri di accreditamento regionali specifici per i centri di riferimento IAP, rispetto ai criteri nazionali indicati per mezzo dell'Allegato B del Piano Nazionale malattie rare 2023-2026 [6].

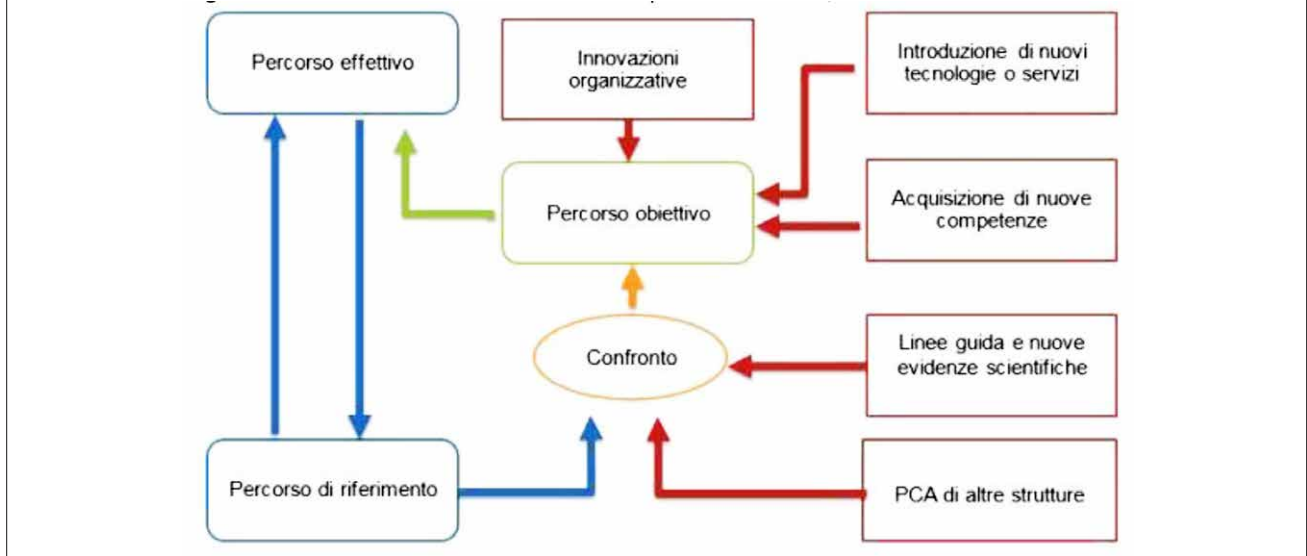
In un'ottica esplorativa, la mappatura ha incluso un'analisi sulla presenza di indicatori utili a differenziare centri di livello diverso. Sono stati presi in considerazione fattori come:

- la presenza di modelli di integrazione con il territorio,
- la gestione dei pazienti secondo un modello di *case manager/disease manager*,
- l'individuazione di *Key Performance Indicators* (KPI) per il monitoraggio,
- l'integrazione delle cure anche tramite la figura dei medici di medicina generale (MMG),
- la presenza di una funzione di sportello nell'accesso alle cure,
- indicazioni per la gestione del *follow-up* nei modelli organizzativi.

Assessment e indagine conoscitiva con esperti clinici

I risultati ottenuti dalla fase di mappatura sono stati successivamente sottoposti all'attenzione di un *panel* di clinici con competenze specifiche nell'ambito dell'ipertensione polmonare. Questo confronto ha permesso di raccogliere *input* utili per identificare elementi chiave da considerare nella costruzione della fase “*To be*”. In particolare, è stato avviato un processo di *consensus* finalizzato a stabilire criteri condivisi per l'adozione di un modello organizzativo “*Hub/Spoke*” nelle strutture identificate co-

Fig. 1. Schema sulla realizzazione tra percorso effettivo, di riferimento e obiettivo [7].



me centri di riferimento per la IAP nelle regioni in cui è stato effettuato il focus (Lombardia, Lazio e Campania). Per guidare questo processo di *consensus*, è stato elaborato un questionario destinato ai membri del *panel*, con l'obiettivo di validare una serie di indicatori specifici. Il questionario si compone di 10 indicatori, per ciascuno dei quali è stato chiesto agli esperti clinici di esprimere una valutazione sull'inclusione o meno all'interno dei potenziali criteri di valutazione per la definizione di un modello *Hub/Spoke*, oltre che l'espressione di un punteggio, su una scala da 1 a 10, in termini di importanza per la valutazione. Questi indicatori sono stati proposti come base per definire le caratteristiche essenziali di un modello *Hub/Spoke*, facilitando così l'identificazione di strutture centrali e periferiche in grado di rispondere efficacemente alle esigenze dei pazienti con IAP sul territorio.

Costruzione di un modello innovativo – “To be”

I dati e le analisi condotte nell'ambito della fase “*As is*” costituiscono il presupposto fondamentale per la costruzione di una proposta operativa in ambito di IAP, che trova riscontro nella formulazione di un PCA.

Metodologia PCA: il percorso effettivo, reale e obiettivo

Prima di avviare la stesura effettiva del PCA, è essenziale delineare in modo chiaro i percorsi principali che costituiscono le linee guida operative dell'organizzazione per la gestione del paziente. Questi percorsi comprendono (Fig. 1):

- **Percorso effettivo (reale):** rappresenta il flusso concreto delle attività attualmente in uso. Riflette la pratica quotidiana e le procedure realmente applicate nella gestione del paziente prima dell'introduzione del PCA;
- **Percorso di riferimento:** costituisce il modello ideale di intervento a livello temporale e spaziale, basato sulle *best practice* e le linee guida accreditate. Rap-

presenta un parametro per confrontare e ottimizzare il percorso effettivo;

- **Percorso obiettivo:** rappresenta il punto di miglioramento che l'organizzazione intende raggiungere. Definisce le azioni necessarie per colmare le lacune presenti tra il percorso effettivo e quello di riferimento.

Metodologia PCA: realizzazione del percorso

Partendo da queste evidenze, si procede quindi alla costruzione e implementazione del PCA vero e proprio, seguendo una logica di miglioramento continuo della qualità, secondo il ciclo *Plan-Do-Check-Act*. Questo approccio consente di pianificare, applicare, monitorare e perfezionare il percorso, garantendo un adattamento costante alle esigenze del paziente e agli obiettivi di qualità dell'organizzazione (Fig. 2) [7].

Punti fondamentali nella elaborazione del percorso per la IAP sono stati:

1. Definizione dell'obiettivo del Meta - PDTA;
2. Elaborazione Meta - PDTA;
3. Identificazione di *Key Performance Indicators* (KPI);
4. Validazione del modello con i clinici.

Gli aspetti metodologici alla base di ognuno di questi aspetti vengono analizzati di seguito:

Definizione degli obiettivi del Meta – PDTA

Sulla base delle criticità individuate dalla fase di mappatura dello scenario “*as is*” e sul Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026 [6].

Elaborazione Meta - PDTA

La progettazione del meta-PDTA ha previsto 3 fasi:

- **FASE 1: Identificazione delle attività cardine del percorso**

Il Meta - PDTA, in linea con le indicazioni derivanti da *best-practice* e linee guida riconosciute dal Sistema Na-

Fig. 2. Approccio metodologico all'implementazione dei PCA in un'organizzazione sanitaria [7].



zionale Linee Guida (SNLG), deve identificare le attività cardine del percorso.

Per identificare tutti gli elementi rilevanti, è stata condotta innanzitutto una revisione estensiva della letteratura. Le principali fonti di riferimento sono state il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 [6], le linee guida ESC-ERS 2022 [8] e i risultati del 7° Simposio Mondiale sulla IAP [9].

È stata inoltre utilizzata la piattaforma UPTODATE per un aggiornamento costante delle evidenze. Successivamente, sono stati istituiti due gruppi di lavoro con cinque esperti clinici di rilievo internazionale nel campo della IAP, per caratterizzare in modo più preciso e applicabile gli elementi individuati, adattandoli allo specifico contesto patologico.

• **FASE 2: Predisposizione della Flow-Chart**

Dopo la fase di identificazione, i punti chiave del percorso sono stati illustrati tramite la predisposizione di un diagramma di flusso, o *flowchart*. Tale diagramma, rea-

lizzato tramite l'app Microsoft VISIO 2016, ha il vantaggio di consentire una lettura immediata del PDTA, identificando la sequenza delle azioni, i luoghi ed i momenti in cui queste sono realizzate e il rapporto causa effetto che le lega. La flowchart, come visibile in **Figura 3**, si articola su due dimensioni:

- **dimensione organizzativa (piano verticale):** scandisce i *setting* assistenziali intra/extra- ospedalieri coinvolti;
- **dimensione clinica (piano orizzontale):** individua i diversi episodi clinici in cui si suddivide il processo assistenziale lungo i seguenti quattro macro-momenti che caratterizzano tutti i percorsi: EPISODIO CLINICO 1: Inquadramento Iniziale; EPISODIO CLINICO 2: Valutazione/Stadiazione; EPISODIO CLINICO 3: Trattamento; EPISODIO CLINICO 4: Follow-up/Monitoraggio.

La **Tabella I**, di seguito riportata, riporta la legenda di interpretazione della *flow-chart*.

• **FASE 3: Stesura del Documento Descrittivo**

Il diagramma di flusso è accompagnato dal *Documento Descrittivo* in cui vengono dettagliate le fasi operative della *flow chart* ed esplosi gli snodi chiave del percorso. La creazione della *flow chart* e del documento descrittivo è stato sottoposto a revisione da parte dei clinici coinvolti nel gruppo di lavoro.

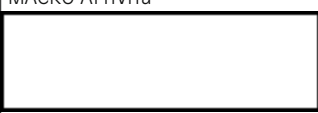
Identificazione Key Performance Indicators (KPI)

Gli indicatori sono dei parametri di tipo quantitativo che si possono calcolare dall'analisi dei dati raccolti nella popolazione di pazienti afferenti al meta-PDTA. Da un'attenta strategia di disegno e di analisi degli indicatori è possibile identificare i punti deboli del percorso che rappresentano la sfida organizzativa al miglioramento, per introdurre e monitorare le opportune manovre correttive. La misurazione rappresenta un elemento fondamentale per garantire l'*accountability*, la credibilità e la trasparenza dei risultati raggiunti. Nel nostro documento, l'identificazione dei KPI si è basata sulle indicazioni del Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 [6].

Fig. 3. Modello di *flow-chart*.

	UO 1	UO 2	UO 3	UO 4
EPISODIO CLINICO 1				
EPISODIO CLINICO 2				
EPISODIO CLINICO 3				
EPISODIO CLINICO 4				

Tab. I. Legenda di interpretazione della *flow-chart*.

INIZIO/FINE 	Descrive le attività che avviano il percorso (o una fase di esso) o che concludono una sua fase o l'intero processo
COLLEGAMENTI 	Indica la connessione (in uscita) verso un'attività del flusso riportato in una sezione del diagramma; nel testo del box sono indicate la sezione di destinazione
	Indica la connessione (in entrata) da una attività presente in un'altra sezione del diagramma di flusso; nel testo del box sono riportate la sezione di provenienza
MACRO ATTIVITÀ 	Identifica, nell'ambito dell'episodio clinico, la o le macroattività svolte da una unità organizzativa sul percorso assistenziale; nel testo del box viene riportata la descrizione sintetica dell'attività
MACRO ATTIVITÀ 	Identifica, nell'ambito dell'episodio clinico, la o le macroattività innovative svolte da una unità organizzativa sul percorso assistenziale; nel testo del box viene riportata la descrizione sintetica dell'attività
SNODO DECISIONALE	In presenza di uno Snodo Decisionale, il percorso assistenziale si biforca lungo una direzione o verso un'altra; nel box viene riportato il numero identificativo dello snodo ripreso nella scheda "Snodi decisionali". La condizione è sempre espressa come domanda a cui corrisponde una risposta positiva o negativa
CONNETTORE 	Rappresenta l'integrazione di due o più connessioni tra attività in un'unica connessione
Area gialla	Rappresenta le attività svolte prima di definire la diagnosi
<i>FRECCE</i>	
	Domicilio/MMG
	Uscita dal percorso

Validazione del modello con i clinici

Il modello organizzativo, con specifico riferimento al PCA, e gli elementi innovativi ad esso correlati sono stati successivamente presentati al *panel* di esperti clinici per una validazione tramite *consensus*.

Risultati

MAPPATURA DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

La fase "As is" ha permesso di mappare i centri di riferimento per la IAP identificati a livello nazionale, rilevando un totale di 80 centri distribuiti tra le diverse regioni italiane (**Allegato 1**). La mappatura è stata condotta sulla base dell'elenco dei centri di riferimento per le malattie rare accreditati per il codice di esenzione RG0120, relativo all'ipertensione polmonare idiopatica. La verifica dell'accREDITAMENTO dei centri per questo codice è stata effettuata attraverso la ricerca delle delibere e delle determinazioni regionali pubblicate sui siti istituzionali delle rispettive regioni. In assenza di documentazione

ufficiale disponibile, la verifica è stata condotta tramite il portale malattierare.gov, utilizzando il codice RG0120 come riferimento. Si precisa che il codice di esenzione RG0120 identifica specificamente l'ipertensione polmonare idiopatica. Sebbene le indicazioni di sotatercept si estendano oltre questa categoria patologica, la scelta di utilizzare questo codice come criterio di mappatura è motivata dal fatto che l'accREDITAMENTO per RG0120 rappresenta un indicatore oggettivo e univoco. Inoltre, il carico assistenziale e l'*expertise* richiesti per la gestione dell'ipertensione polmonare idiopatica sono assimilabili, in questa fase di analisi, a quelli necessari per altre forme di ipertensione polmonare.

Il lavoro di sistematizzazione si è poi focalizzato sulle caratteristiche organizzative delle reti sanitarie di tre regioni: Lombardia, Lazio e Campania, evidenziando similitudini e differenze nei modelli di gestione per la IAP.

"As is" - Lombardia

In Lombardia, la rete per la IAP include 17 centri di riferimento, istituiti con la Delibera «Aggiornamento rete

regionale malattie rare» N° XII/2443 del 3 giugno 2024. Tuttavia, non è stato adottato un modello organizzativo specifico di tipo *Hub& Spoke* per la IAP, né all'interno della rete delle malattie rare né a livello specifico per l'ipertensione polmonare. Inoltre, i criteri di accreditamento dei centri non sono distintivi né integrativi rispetto a quelli previsti dal Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 [6].

Dal 2022, la Regione ha introdotto un PDTA specifico per l'ipertensione polmonare idiopatica [10], concentrato prevalentemente sulla gestione ospedaliera della patologia. In questo modello, la collaborazione con la Medicina Generale e i Pediatri di Libera Scelta (PLS) risulta marginale, senza integrazione strutturata per l'accompagnamento del paziente nelle varie fasi, strutture e professionalità necessarie per una patologia complessa come la IAP. Non sono stati proposti modelli di gestione di tipo *disease manager/case manager*, né funzioni di sportello dedicate alla IAP. Inoltre, non è stata individuata una serie di KPI per monitorare il percorso assistenziale e la gestione dei pazienti.

Nonostante l'assenza di un'organizzazione territoriale integrata, si segnalano iniziative all'interno della rete di riferimento, mirate ad ampliare l'offerta di servizi per la IAP:

- Costituzione di un'*équipe* dedicata presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;
- Attivazione di un centro di ricerca sull'ipertensione polmonare presso IRCCS Istituto Auxologico Italiano di Milano;
- Apertura di un ambulatorio dedicato presso l'IRCCS Policlinico San Donato e gli Istituti Clinici Scientifici Maugeri - IRCCS Milano;
- Avvio di un percorso condiviso tra ospedale e territorio presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Per quanto riguarda il *follow-up*, il PDTA pone l'attenzione sul monitoraggio clinico del paziente, adottando un approccio multidisciplinare che include consulenze infettivologiche e misure di riabilitazione. Questo modello di *follow-up* ha l'obiettivo di migliorare la qualità della vita del paziente, beneficiando anche di programmi riabilitativi integrati.

“As is” - Lazio

Nel Lazio, i centri di riferimento per la IAP sono stati definiti tramite l'“Aggiornamento Allegato 2 - DE 19.02.2023 n. G02070” [11] che riporta l'elenco dei Centri di riferimento Malattie Rare della regione. Questi centri sono selezionati dal Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare e fanno parte della rete regionale strutturata secondo un modello *Hub& Spoke*, come stabilito nel documento di Programmazione della Rete Ospedaliera 2024-2026. Tra i 6 centri di riferimento per la IAP nel Lazio, 5 sono *Hub* e 1 è *Spoke*:

- Centri *Hub*: Policlinico Umberto I, AO San Camillo Forlanini, Policlinico Tor Vergata, Fondazione Po-

liclinico Universitario A. Gemelli IRCCS, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;

- Centri *Spoke*: AO Sant'Andrea.

Ad oggi, la regione Lazio non dispone di un PDTA regionale specifico per la IAP e allo stesso modo non sono stati individuati PDTA aziendali. L'assenza di PDTA regionali o aziendali per la IAP non permette di mettere in luce dal punto di vista organizzativo le eccellenze assistenziali che la Regione offre nell'assistenza a questa patologia. In questo senso non è stato possibile desumere dati per nessuno dei criteri in analisi nella nostra mappatura.

“As is” - Campania

In Campania, la rete di centri di riferimento per la IAP è composta da 7 strutture, definite all'interno del PDTA regionale approvato il 25 marzo 2019, con la selezione dei centri affidata al Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare [12]. Sebbene sia presente un processo di accreditamento per questi centri, i criteri adottati non sono specifici per la IAP e non prevedono differenziazioni rispetto agli altri centri che trattano malattie rare.

Il PDTA proposto dalla Regione si fonda su un modello di gestione integrata *Case Manager/Disease Manager*. In questo contesto, il *Case Manager* è rappresentato dal MMG o dal PLS del paziente. Secondo quanto stabilito dal DCA 48 del 27 ottobre 2017 [13], il *Case Manager* “sarà informato degli esiti e condividerà con il *Disease Manager* i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il ruolo di *Disease Manager* è invece affidato a un cardiologo o pneumologo specialista del Presidio della Rete (PDR) che si occupa della specifica patologia.

L'iter delineato nel PDTA prevede diverse fasi:

- *Prima visita*: il paziente può rivolgersi al proprio MMG, PLS o a uno specialista territoriale non appartenente al PDR, che valuta il quadro clinico o anamnesticamente sospetta la patologia. È previsto l'accesso anche al Pronto Soccorso in presenza di sintomi acuti come dispnea, scompenso del cuore destro o sincope. In questi casi, il MMG/PLS, lo specialista territoriale o il referente di Pronto Soccorso è incaricato di prescrivere un ecocardiogramma 2D color-Doppler. A seconda dell'esito di questa valutazione, il paziente può essere inviato al PDR per sospetto di malattia rara.
- *Accertamento presso il PDR*: previo contatto tra MMG/PLS, specialista territoriale o referente di Pronto Soccorso che ha posto il sospetto di malattia rara, il paziente accede al PDR per una visita specialistica. Se il sospetto di malattia rara viene confermato, lo specialista in malattie rare procede con le indagini necessarie per confermare o escludere la diagnosi, gestendo il paziente secondo il PDTA e utilizzando il codice R99.
- *Gestione del Disease Manager*: il *Disease Manager* prescrive e valuta esami di laboratorio, esami strumentali e consulenze specialistiche. In questo modello, il ruolo del MMG e del PLS è cruciale nella

Tab. II. Risultati della mappatura per Lombardia, Lazio e Campania.

Regione	PDTA Regionale	Modello H/S	Funzione di sportello	Modello case manager/ disease manager	KPI	Indicazioni per la gestione del follow-up	Integrazione con MMG	Integrazione delle cure
Lombardia	Sì	NO	No	No	No	Sì	No	Sì
Lazio	No	5 centri HUB e 1 centro Spoke	No	No	No	No	No	No
Campania	Sì	NO	No	Sì	Sì	Sì	Sì	No

gestione del paziente con IAP, contribuendo alla continuità assistenziale.

Il PDTA evidenzia l'importanza di sviluppare modelli di *follow-up* personalizzati, pensati per rispondere alle esigenze specifiche dei pazienti, senza tuttavia entrare nei dettagli clinici o organizzativi dei diversi scenari assistenziali. Si nota inoltre un'assenza di riferimenti espliciti alla gestione integrata delle cure, secondo modelli consolidati che prevedono, per esempio, l'integrazione di supporto psicologico, la prevenzione dei rischi infettivi, il *counselling* per le donne in età fertile e l'*empowerment* del paziente. Per monitorare l'efficacia del PDTA, sono stati individuati alcuni indicatori di processo per ogni fase del percorso, quali:

1. *Fase 1 – Prima visita*: percentuale di pazienti con sospetto di ipertensione polmonare per i quali si richiede l'ecocardiogramma 2D color Doppler;
2. *Fase 2 – Sospetto clinico*: percentuale di pazienti inviati al PDR, sia nei casi confermati che nei sospetti;
3. *Fase 3 – Diagnosi*: percentuale di pazienti con diagnosi di malattia rara rispetto al totale dei pazienti sospettati sulla base dell'ecocardiogramma;
4. *Fase 4 – Presa in carico*: percentuale di pazienti che eseguono visite di *follow-up* in base alla fase di malattia e verifica della *compliance* del paziente.

Questo sistema di monitoraggio permette una valutazione del percorso assistenziale, consentendo eventuali interventi per migliorare la gestione e l'efficacia del PDTA.

Nel contesto regionale campano, l'AORN - Ospedali dei Colli spicca come centro di riferimento regionale per la diagnosi e cura della patologia.

Questa mappatura ha permesso di evidenziare le diversità organizzative e la variabilità nell'applicazione dei modelli di gestione della IAP a livello regionale, informazioni che rappresentano una base essenziale per lo sviluppo della fase "To be".

La **Tabella II** riassume gli elementi estratti dai singoli contesti regionali.

ASSESSMENT E INDAGINE CONOSCITIVA CON ESPERTI CLINICI

I risultati della fase di mappatura sono stati presentati a un *panel* di esperti clinici con esperienza nell'ambito della IAP durante una riunione svoltasi il 24 giugno 2024. Il gruppo di lavoro, analizzando le evidenze disponibili e consultando i referenti clinici del progetto, ha identificato diversi criteri per la selezione dei centri *Hub* di riferimento per la IAP. Questi criteri sono stati

successivamente integrati mediante la somministrazione di un questionario *online* ai Clinici coinvolti, al fine di raccogliere il parere degli Esperti riguardo alla loro importanza nella definizione dei centri di riferimento. Tutti i criteri proposti hanno ricevuto una valutazione positiva dalla maggioranza dei votanti, con votazioni pari o superiori a 5 in termini di importanza del criterio proposto. I criteri identificati per la selezione dei Centri *Hub* sono:

- **Volumi prescritzionali di prostanoidi**: questo criterio si riferisce alla quantità di farmaci prostanoidi prescritti dai centri, indicativa della loro esperienza e competenza nel trattamento della IAP;
- **Numero totale di pazienti certificati per IAP**: un alto numero di pazienti certificati suggerisce che il centro ha una significativa esperienza nella gestione della malattia e nella cura dei pazienti;
- **Partecipazione a trial clinici per IAP**: la partecipazione attiva a studi clinici dimostra l'impegno del centro nella ricerca e nello sviluppo di nuove terapie, contribuendo così all'innovazione nel trattamento della IAP;
- **Ruolo formale in società scientifiche internazionali e pubblicazioni ad alto impact factor**: l'inclusione in società scientifiche e la pubblicazione su riviste di alto livello indicano un riconoscimento internazionale e un contributo significativo alla comunità scientifica;
- **Produzione scientifica costante nel tempo**: la capacità di pubblicare regolarmente su riviste indicizzate e impattate è fondamentale per garantire che il centro rimanga aggiornato sulle ultime innovazioni e buone pratiche nel campo della IAP;
- **Attività in collaborazione con associazioni di pazienti**: la collaborazione con associazioni di pazienti è cruciale per comprendere meglio le esigenze dei pazienti e migliorare la qualità dell'assistenza offerta;
- **Accreditamento per trapianto cuore-polmone e/o polmone**: i centri accreditati per trapianti dimostrano una capacità avanzata nella gestione dei casi più complessi, inclusi quelli che richiedono interventi chirurgici significativi;
- **Accreditamento centro di riferimento Malattie Rare per IAP (cod RG0120)**: questo accreditamento conferma che il centro è riconosciuto come punto di riferimento per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare, inclusa la IAP.

Questi criteri sono stati votati all'unanimità dagli esperti, evidenziando la loro rilevanza nella definizione dei

centri *Hub* per la IAP. La loro applicazione contribuirà a garantire una gestione più efficace e coordinata della malattia, migliorando così gli esiti clinici per i pazienti.

SCENARIO “TO BE”

Definizione degli obiettivi del meta – PDTA

Le evidenze hanno dimostrato come *sotatercept* sia un’opzione valida per il trattamento dei pazienti eleggibili. Questa opportunità dovrà essere percorribile soprattutto da un punto di vista organizzativo, traslabile nelle varie reti di riferimento su tutto il territorio nazionale (da qui il termine meta-percorso), per garantire qualità e procedure uniformi nei diversi nodi della rete, a partire dai Centri *Hub*/Centri di Riferimento. Tale modello organizzativo si fonda su *standard* qualitativi cui tarare la misurazione dei dati raccolti in ogni Centro.

Ulteriore requisito, centrale in ottica di Sistema Sanitario universalistico a risorse limitate come il nostro, è la garanzia al cittadino, attraverso procedure formalizzate e trasparenti, delle stesse probabilità di accesso, presa in carico, trattamento ed *outcome* commisurate al bisogno di salute, indipendentemente dalle condizioni socio-economiche e dalla zona di residenza.

Inoltre, in un contesto come quello attuale, la disponibilità di nuove tecnologie deve essere finalizzata ad ottimizzare i risultati in termini di salute e garantire a questi pazienti – che, ricordiamo, sono affetti da malattia rara - risposte adeguate ai loro bisogni di salute. Un PDTA/PCA rappresenta l’insieme delle “regole” *evidence based*, chiare e formalizzate di appropriatezza e tempestività nelle relazioni tra i nodi assistenziali della rete.

Sulla base di quanto descritto, risulta evidente come l’approccio migliore per le persone con IAP sia rappresentato da un Sistema *Value-based* con l’obiettivo di mettere concretamente il paziente al centro e di dare il giusto “valore” all’innovazione terapeutica ed organizzativa. L’approccio *value based* è l’unico in grado di rispondere all’impatto sociale della patologia e alle difficoltà crescenti del nostro SSN. Il quadro attuale è caratterizzato da profonde trasformazioni organizzative e dalla morsa di una crescita esponenziale dei bisogni di salute a fronte di una dotazione essenzialmente isorisorsa: l’SSN è chiamato ad assicurare una gestione unitaria, equa ed integrata di una patologia ad alta complessità come la IAP. Tali considerazioni trovano conforto in alcuni obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026, tra cui:

- promuovere l’**accesso tempestivo** a farmaci che dimostrino efficacia nel migliorare l’andamento clinico della malattia e la qualità della vita dei pazienti;
- creare un **sistema equo di accesso** ai trattamenti per le malattie rare, riducendo le disparità tra aree geografiche (Regioni, PPAA, ASL) e sottogruppi di popolazione. In particolare, assicurare che tutti i farmaci dimostrati efficaci per la patologia specifica siano forniti senza costi per il paziente, quando prescritti dallo specialista del Centro di riferimento attraverso il Piano terapeutico individuale, in linea con i criteri di essenzialità e insostituibilità stabiliti dalla L. 175/2021.

Elaborazione del Meta – PDTA

Il Gruppo di lavoro ha proposto un modello di gestione dei pazienti affetti da IAP ispirato alle pratiche già adottate in molte regioni.

Fermo restando che in alcune regioni, per dimensioni ridotte o per determinate caratteristiche orografiche, sia necessario prevedere un modello del tipo *Comprehensive Care Center*, in cui tutte le fasi assistenziali sono concentrate nella stessa struttura, il modello organizzativo di rete suggerito è quello dell’*Hub&Spoke*.

I motivi per cui si predilige tale scelta sono:

- i Centri *Spoke* hanno una migliore e più capillare conoscenza del territorio e possono quindi più facilmente coinvolgere i MMG e gli specialisti ambulatoriali, che sono attori fondamentali per un tempestivo orientamento diagnostico ed un’appropriata presa in carico dei pazienti “eleggibili”. Da un punto di vista epidemiologico e dell’impegno assistenziale, nonostante la IAP sia una patologia rara, la prevalenza della sintomatologia ad essa riconducibile si sovrappone a quella di patologie dai numeri elevati ed il bacino delle persone cui fare una diagnosi differenziale è rilevante;
- i Centri *Spoke*, soprattutto per i pazienti in fase ancora sintomatologica non diagnosticata, sono più facilmente raggiungibili da pazienti/*caregiver*. In questa fase, con il tramite dello “Sportello”, il centro *Spoke* potrà comunicare con l’*Hub* e trasmettere la necessaria documentazione, effettuando in sede quegli approfondimenti diagnostici che non debbano coinvolgere l’*Hub*. Questa attività di *referral* veloce e di guida verso una diagnosi tempestiva ed appropriata è un valore aggiunto della rete H&S;
- come si vedrà dalle *flow chart* dedicate, una rilevante proporzione di pazienti che accedono al centro *Hub* – anche se attraverso algoritmi decisionali adeguati - “esce dal percorso” perché non eleggibile al Percorso IAP. In questo caso, un’azione di *back transfer* che rimandi la persona presso la rete di prossimità è anche la più rispondente alla soddisfazione di bisogni di persone che non hanno ancora trovato risposta dalla rete dei servizi sanitari;
- la presenza di centri *Spoke* consentirebbe, anche sui temi della formazione e disseminazione della cultura delle competenze e della responsabilità assistenziale, di coinvolgere in maniera uniforme e con ruoli differenti: MMG, infermieri del territorio e specialisti ambulatoriali; farmacie territoriali per l’erogazione dei trattamenti; i pazienti e i *caregiver* per migliorare la *compliance* e il *self-management*. Anche il tema dello sviluppo delle misure di supporto e dei professionisti che le garantiscono (psicologi, fisioterapisti...) troverebbe in tale modello organizzativo condizioni di successo più concrete e sostenibili, anche dal punto di vista organizzativo;
- questo modello prevede che i Centri *Hub* si concentrino nelle attività di terzo livello perché – attraverso la funzione di Sportello aperto allo *Spoke*, cittadini e professionisti – possano accedervi i pazienti realmente eleggibili alla presa in carico nel

Percorso IAP. I Centri *Spoke* potranno dedicarsi alle fasi cruciali nell'integrazione Territorio-Ospedale-Territorio e della continuità assistenziale.

Tale suddivisione consentirebbe non solo una presa in carico più rapida ed efficiente, ma migliorerebbe anche la qualità della vita dei pazienti e dei loro *caregiver*, riducendo la necessità di frequenti spostamenti verso il Centro *Hub*, che potrebbe essere distante dal loro luogo di residenza.

Inoltre, il monitoraggio della terapia sarebbe più accurato, garantendo un'attenzione continua e specifica alle esigenze di ogni paziente.

Identificazione delle attività cardine del percorso

Individuare i punti chiave del percorso è cruciale per assicurare che la stesura del PDTA sia solida ed efficace. Questi elementi fondamentali costituiscono i pilastri attorno ai quali strutturare le attività cliniche e assistenziali, garantendo che ogni fase risponda in modo specifico e mirato ai bisogni dei pazienti. Definire questi punti con precisione consente di progettare un processo assistenziale completo, capace di coprire tutti gli aspetti essenziali della presa in carico e, al contempo, adattabile alle caratteristiche specifiche della patologia o condizione da trattare.

In particolare, le attività cardine del percorso individuate sono:

1. modalità di presa in carico del paziente;
2. modalità e criteri di accesso al PDTA;
3. modalità diagnostiche;
4. criteri di trasferimento e dimissione;
5. modalità di *follow-up*.

A questi, nel Meta - PDTA proposto di seguito, sono stati aggiunti ulteriori punti chiave fondamentali per il miglioramento dello scenario *as is* (percorso effettivo):

1. ideazione funzione di sportello;
2. ruolo del *Case Manager*;
3. suddivisione dei *setting* di presa in carico: Centri *Hub*, *Spoke*, Territorio;
4. costituzione del *team* multidisciplinare;
5. misure di Supporto per l'Integrazione delle cure;
6. sviluppo di visite di Telemedicina;
7. modalità di Monitoraggio;
8. attivazione di una funzione di *Audit&Feedback*.

Predisposizione della Flow-Chart

La *flow-chart* può essere visualizzata come **Allegato 2** al presente documento. Delle rappresentazioni semplificate verranno riportate lungo la descrizione del processo.

STESURA DEL DOCUMENTO DESCRITTIVO

Il PCA del paziente con IAP si articola in due fasi gestionali integrate tra loro:

1. Gestione territoriale;
2. Gestione ospedaliera nel centro Hub.

Questi due canali di reclutamento confluiscono nella funzione di Sportello.

GESTIONE TERRITORIALE

Il PDTA per il paziente candidato all'uso di sotatercept inizia con la valutazione da parte del MMG, del PLS o

del medico curante di un altro presidio territoriale (ambulatorio, presidio ospedaliero anche non *Spoke*).

Quest'ultima valutazione può avvenire in un *setting* emergenziale (Pronto Soccorso), di degenza o ambulatoriale. Come si vedrà in seguito, il meta-PDTA prevede eventi formativi per sensibilizzare ed aggiornare questi professionisti sugli aspetti clinici e sulle opportunità di accesso alla rete assistenziale.

Il sospetto di IP si basa su un'attenta anamnesi (inclusa familiarità e sintomi come dispnea di ndd, affaticamento e rapida astenia), esame obiettivo che rileva segni e sintomi di diversa gravità (frequenza cardiaca, ritmo, pressione arteriosa, cianosi, turgore delle vene giugulari, edema, ascite, versamento pleurico), ECG, esami ematochimici (inclusi BNP/NT-proBNP) e valutazione della saturazione di ossigeno.

Dopo queste valutazioni preliminari, il medico indirizza il paziente verso lo specialista appropriato, in base al sospetto di una patologia cardiologica o polmonare. Per il proseguimento, si rimanda allo **SNODO 1** nella sezione "Gestione del Centro Hub", poiché gli step diagnostici descritti sono identici ma condotti in questo caso in un *setting* territoriale.

GESTIONE DEL CENTRO HUB

Inquadramento iniziale

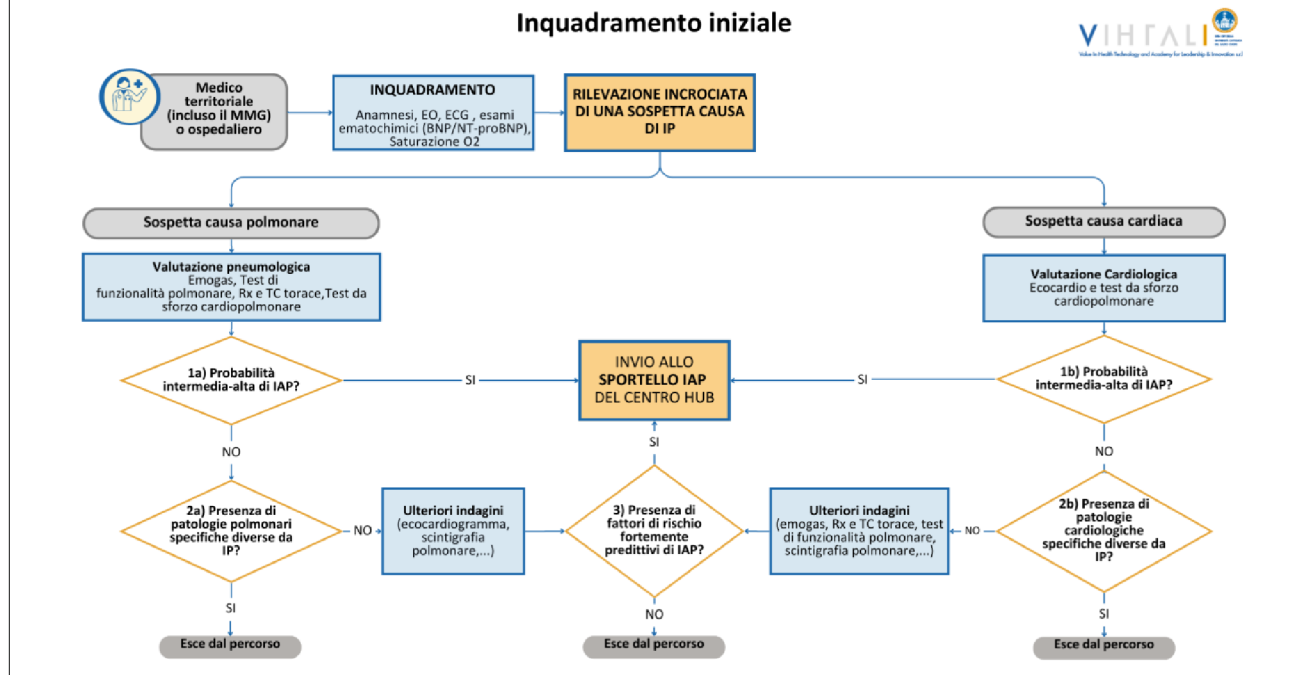
Vie di accesso

Il paziente che presenta sintomi compatibili con una sospetta IP viene valutato dal medico di riferimento territoriale, incluso il MMG. In alternativa, la valutazione è effettuata dal medico ospedaliero qualora il paziente sia preso in carico presso il Pronto soccorso, un reparto o un ambulatorio specialistico, sia in ambito cardiopolmonare sia in altre unità operative competenti.

Questa valutazione comprende anamnesi, esame obiettivo, ECG, esami ematochimici (tra cui BNP/NT-proBNP) e saturazione di ossigeno.

La valutazione può portare a sospettare un disturbo cardiaco o respiratorio responsabile della sintomatologia, il che renderà necessaria una valutazione incrociata di entrambe le patologie da parte degli specialisti pertinenti. In particolare:

- al fine di indagare una sospetta causa polmonare, sempre parallelamente alla diagnosi differenziale cardiologica, verrà effettuata una valutazione pneumologica, comprensiva di emogas, test di funzionalità polmonare, Rx e TC torace e test da sforzo cardiopolmonare. Se a seguito di tale valutazione la probabilità di IAP risulta intermedia-alta (**SNODO 1A**) il paziente viene direttamente inviato allo Sportello IAP del centro Hub, le cui funzioni saranno in seguito analizzate nel dettaglio. Viceversa, qualora la probabilità di IAP risulti bassa, verrà indagata la presenza di altre patologie polmonari specifiche (**SNODO 2A**). Di conseguenza, se si saranno riscontrate altre patologie coerenti con la sintomatologia, il paziente esce dal percorso e viene rimandato alla rete di prossimità territoriale. In assenza di altre possibili cause, permanendo il sospetto di IP, il paziente viene sottoposto ad ulteriori indagini;

Fig. 4. PCA IAP - Gestione ospedaliera nel centro Hub – Inquadramento Iniziale.

- al fine di indagare una sospetta causa cardiaca, verrà effettuata una valutazione cardiologica comprensiva di ecocordio e test da sforzo cardiopolmonare. Se a seguito di tale valutazione la probabilità di IAP risulta intermedia-alta (**SNODO 1B**) il paziente viene direttamente inviato allo Sportello IAP del centro Hub, le cui funzioni saranno in seguito analizzate nel dettaglio. Viceversa, qualora la probabilità di IP risulti bassa, verrà indagata la presenza di altre patologie cardiache specifiche (**SNODO 2B**). Di conseguenza, se si saranno riscontrate altre patologie coerenti con la sintomatologia, il paziente esce dal percorso. In assenza di altre possibili cause, permanendo il sospetto di IP, il paziente viene sottoposto ad ulteriori indagini.

Se a seguito delle ulteriori indagini effettuate - sia di pertinenza polmonare che cardiologiche - si riscontrino fattori di rischio fortemente predittivi di IAP (**SNODO 3**), il paziente viene inviato attraverso lo Sportello al centro Hub. Viceversa, esce dal percorso per essere preso in carico dalla rete assistenziale della comunità di residenza. L'intero processo relativo all'inquadramento iniziale è descritto nella **Figura 4**.

Sportello Ipertensione Arteriosa Polmonare - Centro Hub

Lo Sportello IAP del Centro Hub di riferimento riceve la segnalazione di un paziente potenzialmente eleggibile al percorso proveniente dal *setting* territoriale o dallo stesso centro Hub. L'operatore dello sportello, che svolge il ruolo di *case manager*, richiede il rilascio del consenso informato per il trattamento dei dati personali (**SNODO 4**). Se il paziente acconsente al trattamento dei dati personali, l'operatore richiede una serie di informazioni

- comprensive di dati anagrafici ed esami dirimenti per IAP precedentemente effettuati - tramite una *check list* (funzione *front office*) rivolta sia al medico inviante che al paziente, al fine di confermare l'eventuale accessibilità al percorso.

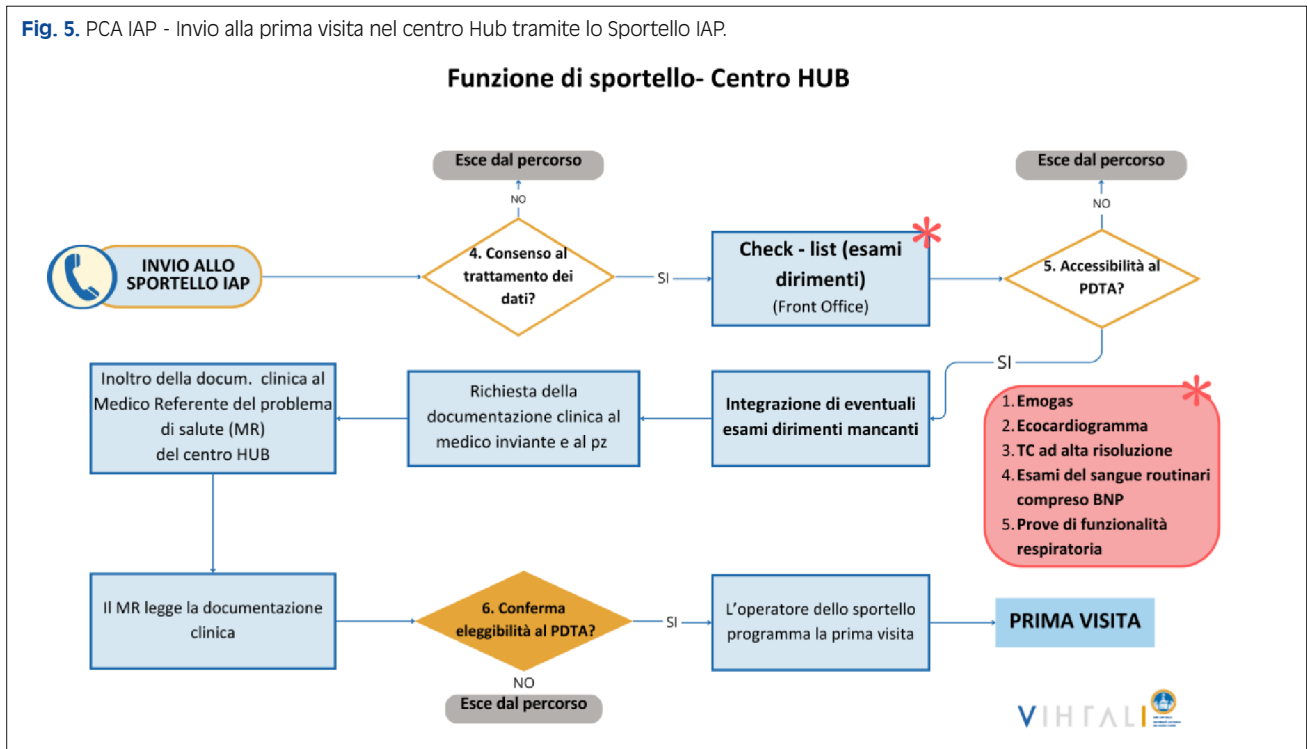
In caso di conferma della possibile accessibilità al PDTA (**SNODO 5**), qualora dalla *check list* risultino mancanti alcuni esami ritenuti dirimenti, l'operatore dello sportello richiede al paziente e al medico inviante di integrare la documentazione attraverso l'esecuzione degli esami necessari preferenzialmente presso la rete di comunità. In questo modo la descrizione clinica completa potrà essere sottoposta all'attenzione del Medico Referente del Problema di Salute (MR) del centro Hub di riferimento. Gli esami dirimenti per accedere alla prima visita con lo specialista del centro HUB sono:

- emogas,
- ecocardiogramma,
- TC ad alta risoluzione,
- esami del sangue routinari compreso BNP,
- prove di funzionalità respiratoria.

A seconda delle capacità organizzative del centro e della necessità di garantire tempi appropriati nell'esecuzione di tali esami dirimenti, si stabilirà se delegare interamente o in parte l'attività diagnostica mancante a strutture di prossimità o al centro Hub. Verrà dunque richiesto al medico inviante e al paziente di trasmettere la documentazione clinica necessaria.

Il Medico referente del problema di salute (MR) del centro Hub, dopo attenta analisi della documentazione clinica inoltratagli dall'operatore dello sportello, conferma o meno l'eleggibilità del paziente al percorso (**SNODO 6**); di conseguenza l'operatore dello sportello prenoterà una visita specialistica nel primo slot disponibile.

Fig. 5. PCA IAP - Invio alla prima visita nel centro Hub tramite lo Sportello IAP.



Viceversa, se il paziente non acconsente al trattamento dei dati (**SNODO 4**) o se non viene confermata l'eleggibilità (**SNODI 5 e 6**), il paziente esce dal percorso per essere preso in carico dalla rete assistenziale del comune di residenza.

L'intero processo per l'invio alla prima visita nel centro Hub tramite lo Sportello IAP è descritto nella **Figura 5**.

Valutazione e inquadramento diagnostico

UOC di Cardiologia - Ambulatorio IAP

A seguito della prima visita con il Medico Referente, la persona assistita effettuerà eventuali indagini di approfondimento e/o visite specialistiche. Nel caso in cui gli esami effettuati non indichino la presenza di IP (**SNO-DO 7**), il paziente esce dal percorso per essere preso in carico dalla rete assistenziale della comunità di residenza. Viceversa, verrà effettuato il cateterismo cardiaco destro con test di vasoreattività per diagnosticare e classificare l'IP. Il MR, quindi, individua il gruppo di IP di appartenenza (classificazione LG ESC/ERS 2022):

- Gruppo 1: IP arteriosa (IAP);
- Gruppo 2: IP associata a malattie del cuore sinistro;
- Gruppo 3: IP associata a malattia polmonare e/o ipossiemia;
- Gruppo 4: IP associata a ostruzione dell'arteria polmonare;
- Gruppo 5: IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali.

Qualora il paziente non rientri nel Gruppo 1 (IAP) (**SNO-DO 8**), uscirà dal percorso per essere preso in carico dalla rete territoriale, che comprende anche l'ospedale inviante (vedi paragrafo sul *back transfer*). Viceversa, si procederà alla diagnosi di IAP e il paziente effettuerà una valutazio-

ne multidisciplinare organizzata operativamente dal *case manager* (vedi paragrafo corrispondente).

A seguito di eventuali ulteriori indagini di approfondimento definite per individuare l'eziologia della IAP (reumatologica e/o internistica e/o genetica e/o infettivologica), il paziente verrà inserito dal medico referente nel registro Malattie Rare e preso in carico nel PDTA, previa firma del consenso informato.

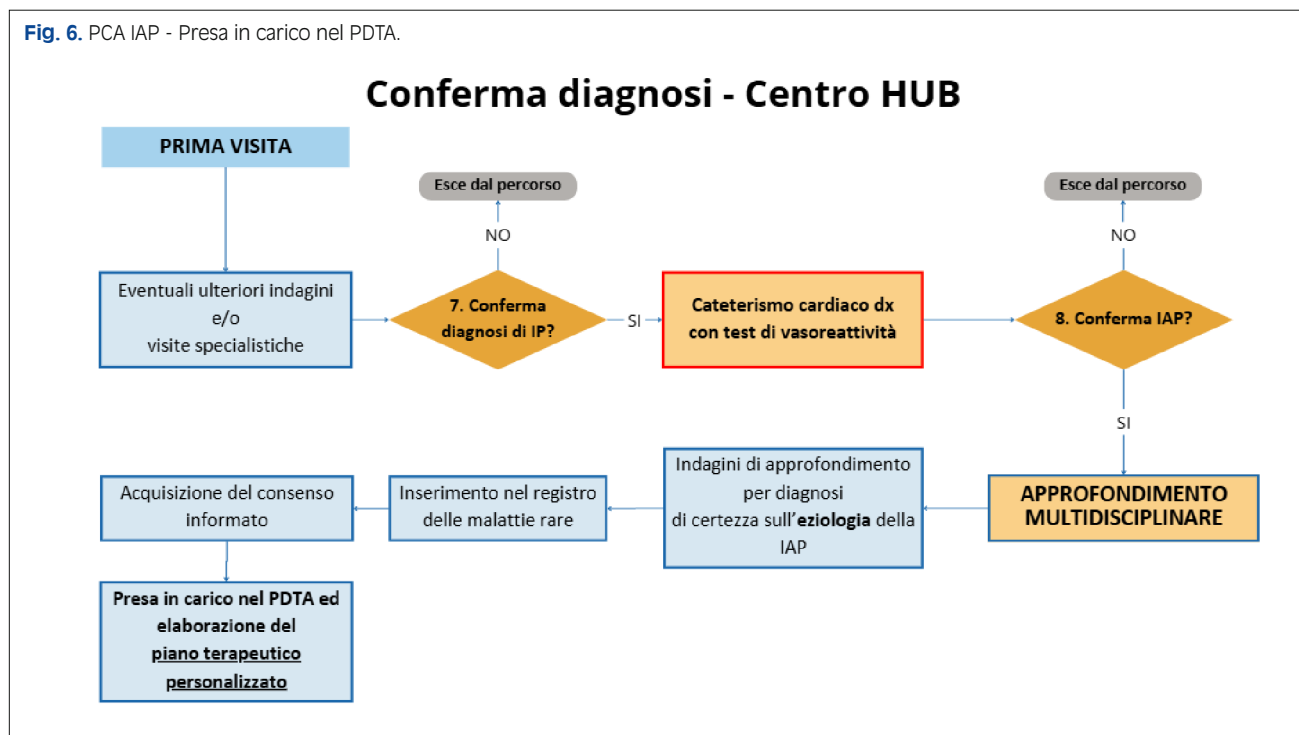
L'intero processo di presa in carico nel PDTA è descritto in **Figura 6**.

Trattamento: definizione del piano terapeutico nel Centro Hub

Dopo la presa in carico all'interno del PDTA, verrà definito un piano terapeutico personalizzato per ciascun paziente. È fondamentale che i pazienti siano consapevoli che qualsiasi modifica del trattamento deve essere concordata insieme al MR del Centro Hub per IAP. Infatti, per garantire la migliore aderenza e un ottimale successo terapeutico, è importante coinvolgere i pazienti in tutte le decisioni assistenziali pertinenti, informandoli adeguatamente sulle opzioni terapeutiche disponibili e condividendo le scelte assistenziali, chiarendo aspettative, possibili effetti collaterali e conseguenze di una mancata aderenza. Considerata la complessità della gestione della IAP, è necessario un monitoraggio periodico mirato e personalizzato per individuare tempestivamente eventuali problemi di *compliance* e per introdurre le necessarie variazioni nel regime terapeutico.

Paziente con test di vasoreattività positivo

Se in fase diagnostica, il cateterismo cardiaco destro ha rilevato una positività al test di vasoreattività (**SNODO 9**), il paziente inizierà una terapia con calcio antago-

Fig. 6. PCA IAP - Presa in carico nel PDTA.

nisti (CCBs) somministrati inizialmente a basse dosi, con incremento graduale nel tempo. Successivamente andrà effettuata una rivalutazione completa e precoce del rischio entro 3-6 mesi. Se, a seguito delle visite di controllo e degli esami ematochimici, il paziente risulta classificato nella CF-OMS I o II, presenta un valore di BNP <50 ng/l o di NT-proBNP <300 ng/l e parametri emodinamici a riposo normali o quasi normali (**SNODO 10**), continuerà con la terapia in atto ed effettuerà visite di *follow up* ogni 6-12 mesi. In questo caso, il piano terapeutico e le misure di supporto verranno condivise con il medico inviante.

Se i parametri sopra citati invece non risultano nella norma (**SNODO 10**), il paziente viene gestito secondo l'algoritmo terapeutico standard per la IAP, procedendo dallo **SNODO 11**.

Paziente con test di vasoreattività negativo

Il paziente con IAP con risposta negativa al test di vasoreattività (**SNODO 9**) sarà sottoposto a una valutazione iniziale dello stato di rischio.

Le linee guida ESC/ERS 2022 hanno introdotto un approccio semplificato per la valutazione del rischio, suddividendo i pazienti, al momento della diagnosi, in tre categorie di rischio principali: basso, intermedio e alto. Questo algoritmo si fonda su valori di *cut-off* rivisti per la classe funzionale dell'OMS, la distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti (6MWD) e i livelli di biomarcatori cardiaci come BNP o NT-proBNP. Inoltre, vengono considerati ulteriori parametri diagnostici, inclusi l'elettrocardiogramma, l'ecocardiografia, l'emogasanalisi e il test da sforzo cardiopolmonare, per una valutazione completa del rischio. Questa valutazione iniziale del rischio è stato poi semplificata ulteriormente con le linee

guida del "7th World Symposium On Pulmonary Hypertension" [9], che ha ridotto il rischio iniziale a due classi: rischio alto e rischio non alto.

Il meta-PDTA adotta quest'ultimo approccio, suddividendo i pazienti in queste due categorie di rischio.

Se a seguito della valutazione iniziale del rischio il paziente risulta classificabile come "non ad alto rischio" (**SNODO 11**) inizierà una duplice terapia con un antagonista del recettore dell'endotelina-1 (ERA) in associazione a PDE5i. Nei pazienti con grave compromissione emodinamica e/o disfunzione significativa del ventricolo destro, si deve considerare l'aggiunta di un analogo della prostaciclina (PPA) a somministrazione parenterale e il passaggio ad una triplice terapia.

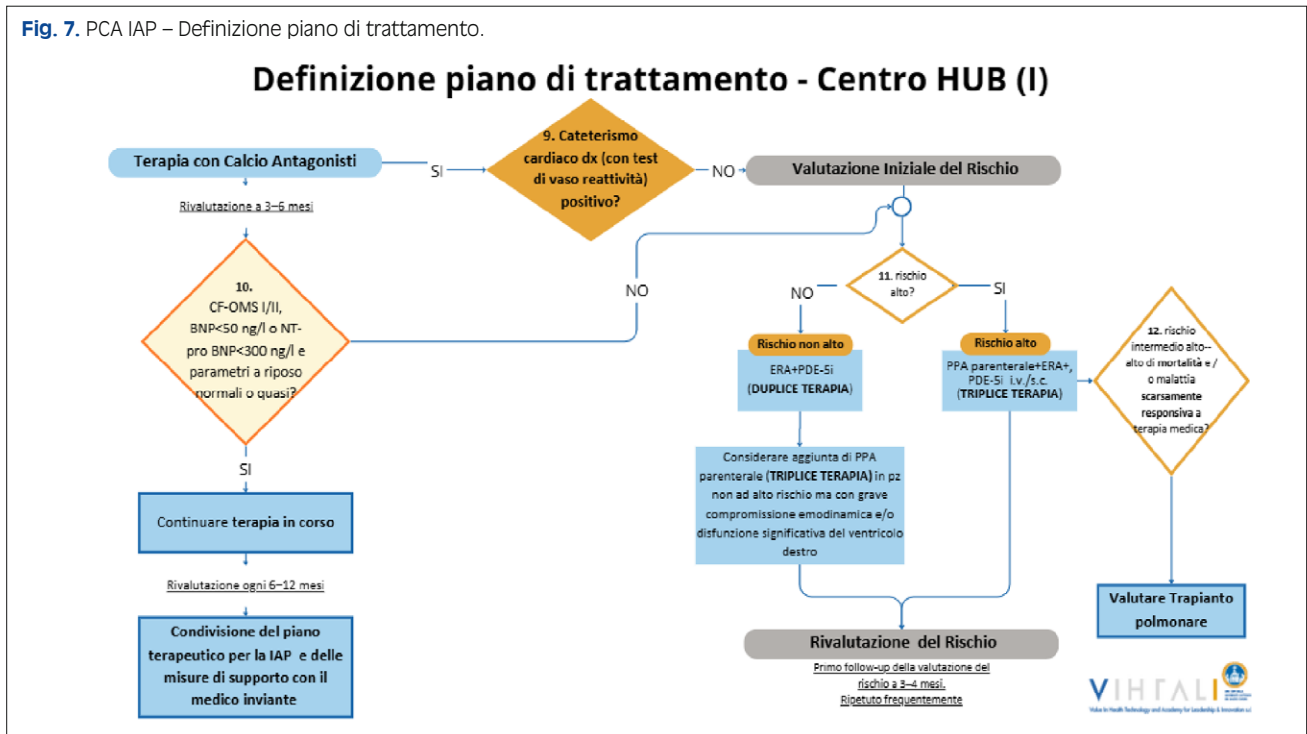
Viceversa, in caso di "rischio alto" (**SNODO 11**), inizierà la triplice terapia con ERA, PDE5i e PPA con somministrazione endovenosa o sottocutanea. In alcune condizioni, come un rischio intermedio-alto o alto di mortalità (mortalità a 1 anno >10%), o la presenza di una variante della malattia scarsamente responsiva alla terapia medica, come MVOP o PCH, (**SNODO 12**), il paziente definito "ad alto rischio" alla valutazione iniziale può essere candidato al trapianto polmonare [8].

Gli snodi per la definizione iniziale del piano di trattamento sono descritti in **Figura 7**.

Rivalutazione del rischio e follow-up

Una volta definito il piano terapeutico iniziale, le prime due rivalutazioni del rischio verranno effettuate nel centro Hub tramite visite di *follow-up*, di cui la prima è da effettuare entro 3-4 mesi e la successiva effettuata con una tempistica stabilita dal medico referente in base alle condizioni cliniche del paziente. Si ricorda come ad ogni follow up sarà necessario ricontrollare la terapia per

Fig. 7. PCA IAP – Definizione piano di trattamento.



eventuali modifiche. In questa fase, infatti, secondo le linee guida ESC/ERS 2022 [8], confermate dal *7th World Symposium on Pulmonary Hypertension* [9], i pazienti vengono classificati e periodicamente rivalutati in base a quattro categorie di rischio: basso, intermedio-basso, intermedio-alto, alto. La classificazione avviene sulla base della valutazione dei parametri di CF-OMS, 6MWD, e BNP o NT-proBNP.

In seguito alle prime due rivalutazioni effettuate nel centro Hub, le successive visite di *follow-up* potranno essere effettuate nel centro Spoke. Ad ogni rivalutazione, il medico del centro Spoke, se riscontrerà un peggioramento delle condizioni cliniche del paziente tali da richiedere una revisione del piano terapeutico, contatterà direttamente - o attraverso lo Sportello - il medico del Centro Hub richiedendo un Tele-consulto oppure di visitare in presenza il paziente presso il centro Hub stesso. (Si vedano i successivi paragrafi specifici).

Basso Rischio

Se il paziente viene classificato a seguito della valutazione “a basso rischio” continuerà la terapia iniziale ed effettuerà una valutazione del rischio secondo le tempistiche precedentemente descritte al fine di monitorare l’evoluzione della patologia e adattare la gestione farmacologica in caso di modifiche del quadro clinico.

Rischio Intermedio-Basso

Se il paziente viene classificato come “a rischio intermedio-basso”, la terapia iniziale viene modificata o in alternativa integrata con l’aggiunta di nuovi farmaci. In questa situazione si può procedere, a seconda del caso, con:

- l’aggiunta di sotatercept qualora, dopo opportune valutazioni da parte dello specialista, sussistano indicazioni per la somministrazione del farmaco (**SNODO 13**). A questo scopo, vengono effettuati gli esami ematochimici preparatori alla somministrazione, per valutare i livelli di emoglobina, di piastrine e, nel caso di una donna in età fertile, per escludere una possibile gravidanza. Se l’indicazione all’utilizzo del farmaco sussiste ancora a seguito delle indagini effettuate (**SNODO 14**), verrà somministrata al paziente la prima dose di sotatercept. Il monitoraggio preliminare di tali parametri ematochimici verrà ripetuto prima della somministrazione per le prime cinque dosi oppure più a lungo se i valori risultano alterati;
- qualora il paziente non risulti eleggibile alla somministrazione di sotatercept (**SNODO 13**) verrà considerato lo *switch* da un PDE5i a uno stimolatore della Guanilato-ciclastasi solubile (sGCS) o l’aggiunta alla terapia iniziale un PPA (orale o inalatorio).

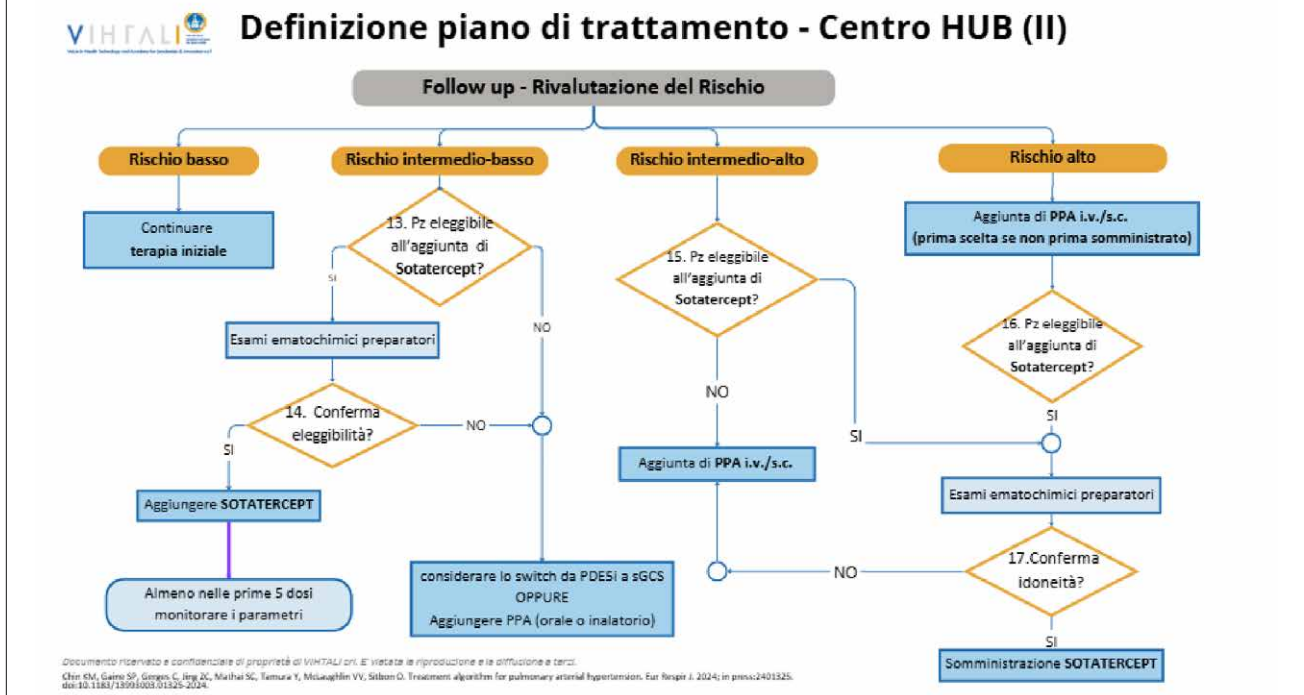
Rischio Intermedio-Alto

Se il paziente viene classificato come “rischio intermedio-alto” viene valutata l’eleggibilità anche alla terapia con sotatercept. Se risulta eleggibile (**SNODO 15**), verranno effettuati gli esami ematochimici preparatori. Se gli esami confermeranno l’idoneità (**SNODO 17**), verrà somministrato sotatercept. Se non può essere indicata l’aggiunta del sotatercept (**SNODO 15 e 17**), verrà valutata l’aggiunta di un PPA in somministrazione parenterale.

Rischio Alto

Se il paziente viene classificato come “rischio alto”, verrà aggiunto un PPA come prima scelta se non pri-

Fig. 8. PCA IAP – Definizione del piano di trattamento a seguito della rivalutazione del rischio.



ma somministrato, solo successivamente verrà valutata la possibile idoneità al trattamento con sotatercept (SNODO 16). Se a seguito dell'esecuzione degli esami ematochimici preparatori il paziente continua ad essere eleggibile verrà somministrato il sotatercept.

Può essere candidato al trapianto polmonare il paziente che:

- presenti risposte inadeguate al trattamento nonostante terapia di combinazione ottimale;
- in caso di rischio “intermedio- alto” o “alto” di mortalità (mortalità ad un anno >10%, misurata attraverso strumenti di stratificazione del rischio validati); presenza di una variante della malattia scarsamente responsiva alla terapia medica (come MVOP o PCH) [8];
- parimenti, dovrebbe essere considerata l'opzione del trapianto polmonare se il paziente continua a presentare un rischio “intermedio-alto” o “alto” alla valutazione periodica [9].

Si rimanda conseguentemente allo SNODO 12.

I passi per la definizione del piano di trattamento a seguito della rivalutazione del rischio sono descritti nella **Figura 8**.

Ricorso al Back-transfer del paziente dal Centro Hub a quello Spoke

Una volta definito, il piano terapeutico personalizzato sarà condiviso tra il MR del Centro Hub e il medico inviante dello Spoke, preferibilmente per via telematica. Inoltre, prima del trasferimento al centro Spoke, verrà effettuata adeguata formazione del paziente e/o dei caregiver per effettuare le somministrazioni a domicilio.

In accordo con il centro Spoke dovrà essere prevista, a seconda del caso, l'attivazione di cure integrate, da personalizzare a seconda del caso (si veda paragrafo specifico).

Back-transfer

Successivamente il paziente sarà preso in carico dal centro Spoke (servizio di *Back Transfer*). A questo punto, per ogni opzione terapeutica percorsa, il paziente effettuerà delle visite cadenzate di follow up con i clinici del centro Spoke con tempistiche variabili a seconda del caso (anche in riferimento a quanto scritto nel paragrafo precedente). Nell'ambito di tali visite, il medico del centro Spoke, in linea con il piano e le indicazioni concordate con il centro Hub, procederà con la rivalutazione, attivando la rete assistenziale territoriale e il monitoraggio dell'aderenza alle cure, comprese quelle integrate. Inoltre, periodicamente il paziente potrà sempre effettuare rivalutazioni del rischio con il MR del centro Hub, anche tramite l'uso della telemedicina. Tale funzione verrà programmata, organizzata e gestita dal *case manager*, attraverso lo Sportello IAP.

Infine, qualora necessario, il paziente potrà effettuare una rivalutazione in presenza con il medico del centro Hub per aggiornare la propria categoria di rischio e rivedere eventualmente il Piano terapeutico. Le modifiche al Piano potranno essere discusse ricorrendo al *Team Multidisciplinare* programmato dal centro Hub e esteso anche alla partecipazione del medico del centro Spoke o, in alternativa, comunicate al medico referente del centro Spoke, sempre tramite l'intermediazione del *case manager*.

Anche in questo caso, la digitalizzazione dei processi può essere di aiuto. In alcune Regioni i Medici prescrittori possono compilare il Piano terapeutico *online*, attraverso le piattaforme informatiche regionali, al fine di garantire al paziente l'accesso immediato ed appropriato al farmaco presso le Farmacie Ospedaliere e Territoriali per l'erogazione. Questa opportunità può interessare anche i pazienti con Piano terapeutico prescritti fuori regione [14].

Attività di supporto alle cure

La IAP è una malattia complessa e cronica che impatta su molteplici aspetti della salute del paziente, rendendo fondamentale un approccio globale che integri alla terapia farmacologica principale una serie di misure di supporto mirate ed *evidence based*, quali:

- **Attività fisica e riabilitazione controllata:** in pazienti clinicamente stabili e con terapia ottimale, migliora la capacità di esercizio e la qualità di vita;
- **Supporto psicologico:** la diagnosi tardiva e le limitazioni imposte dalla IAP hanno un impatto psicologico e sociale significativo sui pazienti. Per questo, è fondamentale che il team multidisciplinare adotti una comunicazione empatica. Inoltre, nell'ottica di una gestione completa del paziente, è necessario offrire supporto psicologico e la partecipazione a gruppi di sostegno;
- **Vaccinazione:** è raccomandata la vaccinazione contro SARS-CoV-2, influenza, *Streptococcus pneumoniae* e contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) (in pazienti > 60 anni);
- **Trattamento con diuretici:** per limitare le complicazioni associate all'insufficienza cardiaca destra che causa ritenzione di liquidi e riduzione della funzionalità renale. In caso di edema è consigliata la limitazione dei liquidi e l'uso di diuretici (dell'ansa, tiazidici, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi) secondo le necessità cliniche.
- **Ossigenoterapia a lungo termine (LTOT):** le linee guida ESC/ERS raccomandano l'ossigenoterapia per pazienti con $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg) o $\text{SaO}_2 < 92\%$ in almeno due occasioni, con l'obiettivo di superare gli 8 kPa. L'ossigenoterapia ambulatoriale può essere considerata per i pazienti che ne traggono beneficio sintomatico o che mostrano una correzione della desaturazione arteriosa durante l'esercizio fisico, mentre l'ossigenoterapia notturna è indicata in caso di desaturazione legata al sonno;
- **Correzione della carenza di ferro:** la carenza di ferro nei pazienti con IAP, legata a un peggioramento dei sintomi e della funzione cardiaca, richiede monitoraggio regolare; in caso di anemia grave è raccomandata la supplementazione endovenosa, poiché le formulazioni orali sono spesso poco tollerate;
- **Counselling sulla fertilità e gravidanza:** la gravidanza nelle donne con IAP comporta rischi elevati non sempre prevedibili. E' necessaria una valutazione approfondita, *counselling* individualizzato e gestione in centri specializzati, con eventuali adattamenti terapeutici per ridurre i rischi materno-fetali;

- **Consulenza pre trapianto:** durante il quale il paziente viene informato sulla necessità di ottimizzare il peso, astenersi dal fumo e dall'uso di droghe illecite e gestire le comorbidità, così da prevenire potenziali ostacoli al trapianto.

Gli snodi per la somministrazione del sotatercept, l'attuazione delle misure di integrazione delle cure e il *back-transfer* sono descritti nelle **Figure 9 e 10**.

Identificazione Key Performance Indicators (KPI)

La definizione e l'implementazione di KPIs (**Tab. III**) aggiornati alle ultime linee guida consentono di monitorare in modo preciso l'efficacia del percorso clinico assistenziale. KPIs specifici e aggiornati permettono, infatti, di valutare parametri come la qualità delle cure, la tempestività degli interventi, l'aderenza ai protocolli e la soddisfazione del paziente. Tali indicatori, specie se rapportati a standard interni o esterni, aiutano a identificare aree di miglioramento e a garantire un'evoluzione continua del sistema, orientata alle esigenze dei pazienti e all'efficienza delle risorse. Gli standard interni ed esterni possono aiutare a valutare l'efficacia del modello assistenziale e di adattarlo rapidamente alle evidenze a livello di normativa o letteratura.

Nell'ambito del meta-PDTA sono stati identificati indicatori in grado di misurare:

1. Accessibilità (facilità del paziente ad entrare e fluire nel meta-PDTA); Coordinamento dei flussi (fluidità di transizione tra i diversi servizi all'interno del centro Hub, del centro Spoke, del territorio);
2. Qualità tecnica della prestazione e *outcome* (complicanze, mortalità, anche con indicatori *proxy* di *outcome*. È compresa l'appropriatezza organizzativa: accessi impropri, ricoveri ripetuti);
3. Comunicazione, informazione e qualità percepita (indagini sulla qualità di vita, reclami, etc.);
4. Sviluppo Tecnologico.

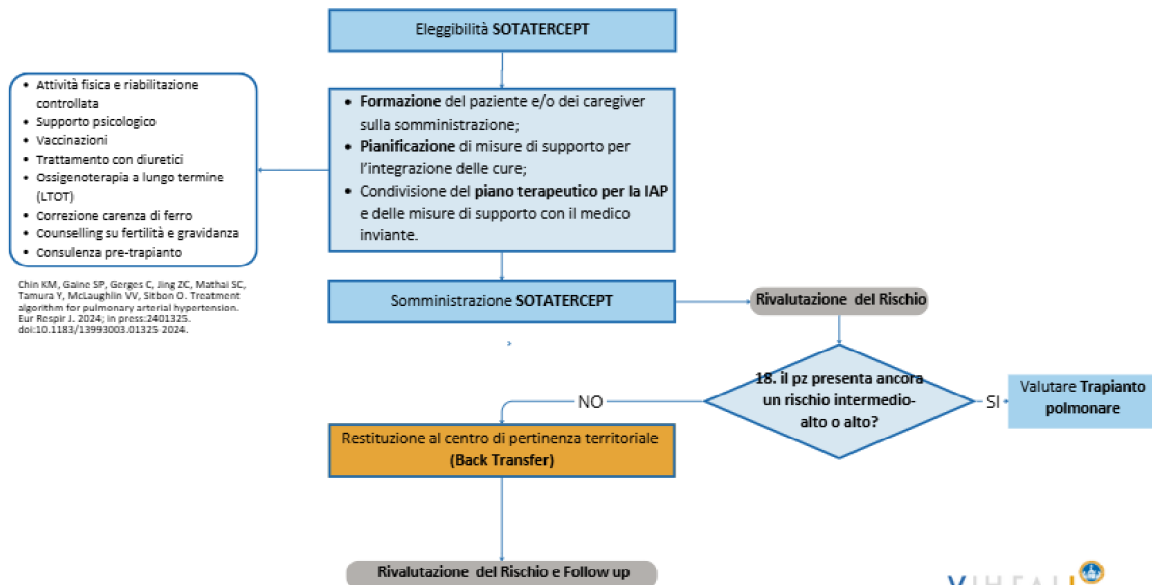
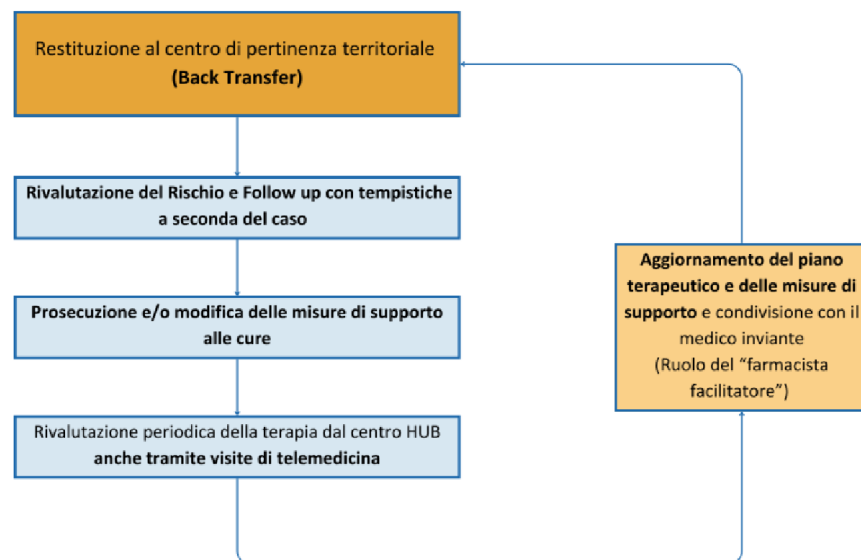
Monitoraggio e sistema di Audit&Feedback

Il sistema di monitoraggio degli *outcome* clinici è uno strumento cruciale della *Clinical governance* per il miglioramento della qualità assistenziale, orientato all'appropriatezza e all'efficienza dei servizi. Per valutare la conformità dei servizi e dei centri nel meta-PDTA, si utilizzano monitoraggio e *audit* clinico-organizzativo, inseriti in un processo di miglioramento continuo secondo il ciclo *Plan-Do-Study-Act* (PDSA). Tali strumenti monitorano sia aspetti clinici sia organizzativi, garantendo una visione completa del processo assistenziale e ponendo il paziente al centro.

Infine, l'*audit* clinico-organizzativo può essere attivato in base ai risultati del monitoraggio del PDTA, amplificando la capacità del percorso di promuovere il miglioramento della qualità [7].

Modalità di attivazione dell'audit

Qualora, in seguito a due rilevazioni semestrali consecutive, uno o più indicatori risultino non congruenti rispetto a *standard* esterni o interni, si fa ricorso all' *audit*

Fig. 9. PCA IAP – Definizione del piano di trattamento: somministrazione di sotatercept.**Definizione piano di trattamento: Somministrazione del Sotatercept - Centro HUB (III)****Fig. 10.** PCA IAP – Back transfer e follow-up – Centro Spoke.**Back transfer e Follow up - Centro Spoke**

clinico-organizzativo. L'obiettivo sarà analizzare se le cause di tale scostamento siano attribuibili alla complessità del quadro clinico dei pazienti o a eventuali criticità di natura organizzativa.

Verrà quindi selezionato il gruppo di lavoro responsabile della fase del processo che si intende monitorare (*Case Manager* / Medico del centro Spoke / Hub, ecc.)

Successivamente viene selezionato un campione di pazienti nei quali è stata riscontrata la problematica oggetto di analisi, al fine di identificare, caso per caso, le cause specifiche che hanno contribuito allo scostamento dell'indicatore.

Sempre di più, un meccanismo di "rinforzo organizzativo" prevede l'abbinamento dell'*audit* al riscontro scritto e riassuntivo dei suoi risultati: è l'*Audit&Feedback*

Tab. III. Elenco indicatori del PCA.

Indicatore
Accessibilità e coordinamento dei flussi
Proporzione di pazienti che accedono al centro Hub tramite Sportello
Intervallo di tempo tra la presa in carico dello sportello e prima visita nel centro HUB
Tempestività di diagnosi (Proporzione di pazienti in cui la prima diagnosi è stata fatta nelle fasi iniziali)
Intervallo di tempo tra diagnosi e valutazione multidisciplinare
Volumi di pazienti presi in carico dal centro HUB
Volumi di pazienti presi in carico dal centro Spoke
Volumi di pazienti presi complessivamente in carico a livello regionale
Proporzione di pazienti eleggibili trattati fuori regione
Qualità tecnica della prestazione e outcome
Proporzione di pazienti con sospetto di IAP per i quali si richiede esecuzione di ecocardiogramma: 2D color Doppler.
Proporzione di pazienti con diagnosi di IAP che hanno effettuato il cateterismo cardiaco
Proporzione di pazienti sottoposti a trattamenti innovativi
Proporzione di riammissioni o accessi in PS a 30 gg nei pazienti presi in carico
Proporzione di pazienti sottoposti a terapia innovativa che riaccedono in PS o vengono riospedalizzati a 30 gg
Sviluppo tecnologico
Proporzione di pazienti che effettuano visite di follow up con telemedicina
Proporzione di pazienti che effettuano visite di follow up con telemedicina che riaccedono in PS o vengono riospedalizzati a 30 gg

(A&F), definito come sintesi delle prestazioni cliniche, che confrontano le pratiche con standard stabiliti, seguiti da un *feedback* ai professionisti in un'ottica di miglioramento continuo della qualità.

Discussione

PROSPETTIVA PATIENT-CENTERED

Il percorso clinico-assistenziale rappresenta un pilastro essenziale per garantire qualità, continuità e appropriatezza delle cure in un'ottica *patient-centered*, migliorando al contempo l'efficacia delle pratiche sanitarie. L'enfasi che il nostro SSN debba dotarsi di tali modelli organizzativi viene anche dalla Legge di Bilancio 2025 che prevede al § 360 che, allo scopo di migliorare l'efficienza e garantire la sostenibilità del sistema sanitario, tutte le strutture ospedaliere del SSN o da esso accreditate siano "tenute ad adottare modelli organizzativi gestionali e procedure amministrative finalizzati ad erogare i servizi sanitari in modo integrato e funzionale ai bisogni di cura del malato e delle sue esigenze terapeutiche complessive": in pratica, definendo ed implementando l'assistenza per percorsi di cura. Tuttavia, l'analisi dell'attuale scenario "*as is*" ha evidenziato, quand'anche ci siano PDTA specifici, ad oggi disponibili per il livello regionale, come sussistano problematiche legate all'applicazione nella pratica clinica delle linee guida di gestione della IAP. Questi aspetti possono incidere negativamente sia sulla qualità dell'assistenza offerta sia, di conseguenza, sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro *caregiver*.

Le criticità identificate riguardano spesso l'eccessiva variabilità e frammentazione delle cure. Ciò si traduce in difficoltà di coordinamento tra i vari attori del sistema assistenziale, che non riescono a collaborare in modo efficace per garantire un'assistenza integrata.

Inoltre, la mancanza di strumenti efficaci per il monitoraggio e l'aggiornamento delle pratiche cliniche ostacola la capacità di adattare le cure ai bisogni e alle caratteristiche specifiche dei pazienti.

Essendo disponibili esempi di PDTA a livello regionale, è fondamentale che le singole realtà locali recepiscono tali indicazioni al contesto specifico in cui operano. Questo processo di adattamento è cruciale per perfezionare i modelli organizzativi sulla base delle esigenze uniche che ogni regione presenta. L'assenza di percorsi aziendali può incidere sulle capacità da parte delle strutture sanitarie di individuare e seguire nel tempo i complessi bisogni assistenziali dei pazienti affetti da IAP. Il modello organizzativo su cui si basa la nostra proposta - introdotto dal DM 70/15 - è quello *Hub&Spoke*. Il modello *Hub&Spoke* porterebbe ad un'ottimizzazione delle risorse e alla gestione efficace dei percorsi clinici, facilitare il flusso di informazioni ed un'integrazione senza soluzioni di continuità nelle fasi precedenti e successive la presa in carico e il trattamento presso il Centro Hub. Infine, l'assenza in tutti i contesti regionali analizzati di criteri specifici per l'identificazione dei centri di riferimento per la IAP mina ulteriormente la capacità del sistema sanitario di discernere le eccellenze assistenziali. Attualmente, i criteri generali utilizzati per le malattie rare non sono sufficienti a garantire una selezione accurata dei centri più competenti nella gestione della IAP. Questa situazione è aggravata dalla mancanza di indicatori chiari e calcolabili routinariamente che possano aiutare a valutare il volume dei pazienti seguiti e il livello delle *performance* garantite, rendendo difficile valutare capacità ed efficacia dei centri.

Per affrontare queste problematiche, il meta-PDTA propone alcuni strumenti che mirano a superare le limitazioni attuali e a costruire un percorso applicabile ai differenti contesti. Tra le principali novità proposte, troviamo:

- introduzione della funzione di Sportello per l'accesso e l'eventuale presa in carico;
- ruolo del *Case Manager*;
- integrazione in rete tra Centri Hub, Spoke e Territorio;
- *team* multidisciplinare;
- sviluppo di visite di Telemedicina;
- monitoraggio per il Miglioramento Continuo della Qualità;
- attivazione di una funzione di *Audit & Feedback*.

SPORTELLLO PER L'ACCESSO E L'EVENTUALE PRESA IN CARICO

La funzione di Sportello riveste un ruolo cruciale all'interno del PDTA per i pazienti affetti da IAP. L'organizzazione dello Sportello come unico punto di accesso per i pazienti con sospetta o diagnosticata IAP, sia intra che extra-regionali, rappresenta una soluzione innovativa volta a migliorare la gestione complessiva della malattia. Questo approccio consente di ridurre la variabilità nelle cure e garantire un trattamento omogeneo e basato su criteri clinici condivisi, uniformando l'accesso e offrendo una maggiore equità assistenziale, indipendentemente dal punto di ingresso al sistema.

Obiettivi della Funzione di Sportello

L'istituzione dello Sportello nel PDTA per IAP, quindi, mira a:

- **centralizzare l'accesso e la gestione** del paziente con IAP, riducendo i ritardi e le discrepanze nei trattamenti tra i vari punti di accesso;
- **garantire uniformità e appropriatezza delle cure** attraverso criteri clinici standardizzati per l'accesso e la presa in carico, riducendo al minimo i rischi di trattamenti frammentati o differenti;
- **migliorare la comunicazione** tra pazienti, team clinico e medici referenti del centro Hub e Spoke, grazie alla presenza di un punto di riferimento continuo (*case manager*);
- **ottimizzare le risorse cliniche** mediante una programmazione efficiente delle visite e una gestione accurata della documentazione;
- **ridurre il carico emotivo sul paziente** fornendo una figura di supporto dedicata e competente che accompagni l'intero percorso assistenziale.

L'adozione di questa funzione nel meta-PDTA per IAP rappresenta un modello innovativo di organizzazione dell'assistenza, in grado di centralizzare l'accesso, standardizzare le cure e migliorare la qualità complessiva del percorso diagnostico-terapeutico. Grazie alla figura del *case manager*, il paziente può contare su un punto di riferimento costante, che agevola la comunicazione e supporta l'assistenza continuativa. Questo approccio non solo migliora l'esperienza del paziente, riducendo il carico emotivo e il disorientamento, ma garantisce anche un uso più efficiente delle risorse cliniche, promuovendo un modello di cura multidisciplinare e centrato sul paziente.

CASE MANAGER

Il *case manager* riveste un ruolo centrale nell'assistenza sanitaria perchè coordina e facilita operativamente l'assistenza, fungendo da punto di contatto diretto tra paziente, *caregiver*, rete territoriale e specialisti dei centri. Grazie alle sue competenze cliniche, assistenziali e organizzative, è in grado di ottimizzare da un punto di vista gestionale l'intero iter diagnostico e terapeutico, assicurando un'esperienza di cura efficace, sicura e personalizzata. Oltre a fungere da riferimento per il paziente, il *case manager* svolge un'importante funzione di raccordo tra i vari membri del *team* sanitario – medici, infermieri e altri specialisti – promuovendo una comunicazione integrata e garantendo la coerenza e il coordinamento degli interventi, sempre in linea con le esigenze di cura. Questo ruolo, come abbiamo visto, è svolto anche in integrazione coordinata tra *Hub e Spoke* e diventa essenziale per i pazienti provenienti da altre regioni, dal territorio o dai centri *spoke*, poiché il *case manager* assicura un orientamento efficace e un accesso facilitato alle cure specialistiche. Inoltre, il *case manager* garantisce un accesso appropriato al PDTA, come descritto nel paragrafo precedente, supportando il paziente nell'intero processo e ottimizzando l'utilizzo delle risorse. Infine, supporta il MR nel monitoraggio del PDTA e nella gestione dei *database* di ricerca e di rendicontazione con AIFA (*case manager* di ricerca).

TEAM MULTIDISCIPLINARE

L'approccio multidisciplinare è oggi riconosciuto come una *best practice* per una gestione integrata ed efficace del paziente, soprattutto nei casi complessi. Il *team* multidisciplinare permette di valutare e gestire ogni caso da diverse prospettive cliniche, aumentando l'accuratezza diagnostica e l'appropriatezza terapeutica. Il *team* multidisciplinare ideale per i pazienti con IAP dovrebbe includere figure specialistiche quali:

- cardiologo e pneumologo;
- chirurgo cardio-toracico;
- radiologo e cardiologo interventista;
- reumatologo e immunologo (se la struttura lo prevede);
- internista;
- ginecologo (se donna in età fertile o in gravidanza);
- infettivologo;
- genetista;
- specialista di cure palliative;
- anestesista;
- infermieri;
- fisioterapista;
- psicologo;
- operatori socio sanitari;
- *case manager*.

Gli specialisti devono riunirsi periodicamente, prevedendo la partecipazione di tutti i membri del *team* multidisciplinare centrale ed altri membri nella costituzione del *team* multidisciplinare allargato, tra cui i professionisti della Rete per rispondere adeguatamente ai bisogni assistenziali del singolo paziente, finalizzati al miglior

trattamento terapeutico da effettuare, condiviso con la persona [8].

Integrazione in rete tra Centri Hub, Spoke e Territorio

Il DM 70/2015 ha posto le basi per una nuova organizzazione funzionale della rete ospedaliera, introducendo il modello organizzativo “Hub&Spoke”:

- *Hub*: centri ospedalieri di eccellenza regionale, a cui fanno capo le prestazioni e le tecnologie ad alta complessità;
- *Spoke*: centri ospedalieri periferici, a cui vengono delegate tecnologie e interventi meno complessi.

L'attività di questi centri risulta fortemente interconnessa garantendo una gestione coordinata e continua delle cure.

Sebbene la divisione “Hub&Spoke” sia stata inizialmente implementata nel contesto dei *setting* di emergenza, questo modello è stato valorizzato anche nell'ambito delle malattie rare.

SVILUPPO DI VISITE DI TELEMEDICINA

La telemedicina è una delle innovazioni più importanti per potenziare accessibilità e la continuità delle cure, permettendo ai professionisti sanitari di assistere direttamente i pazienti e di collaborare in modo efficace con altri professionisti. Offre grandi opportunità per la gestione di una malattia rara come la IAP. Si distinguono diverse tipologie di servizi:

- Televisita,
- Teleconsulto,
- Telecontrollo,
- Telemonitoraggio.

La telemedicina contribuisce a ridurre la pressione sulle strutture ospedaliere, offrendo inoltre la possibilità di dematerializzare le prescrizioni e le certificazioni. Inoltre, permette una gestione più efficace delle patologie consentendo di monitorare costantemente l'andamento del paziente e intervenire rapidamente in caso di peggioramento clinico, fornendo assistenza sanitaria anche ai pazienti che risiedono in aree lontane dai centri Hub e spoke o che hanno difficoltà a spostarsi [15].

In questa ottica l'integrazione assistenziale è essenziale per assicurare che ogni fase del percorso clinico, dalla prevenzione alla riabilitazione, sia coordinata in modo coerente. Questo approccio si rende necessario per una ottimale gestione dei pazienti con malattie rare per evitare frammentazioni o interruzioni della presa in carico, riducendo il rischio di complicazioni e migliorando l'aderenza del paziente ai trattamenti [16].

MONITORAGGIO PER IL MIGLIORAMENTO CONTINUO DELLA QUALITÀ

La definizione di KPI rappresenta uno strumento fondamentale per la valutazione continua e il monitoraggio dell'efficacia dei PDTA applicati ai pazienti con IAP. Questi indicatori consentono non solo di valutare l'andamento del modello organizzativo, ma anche di attivare interventi correttivi tempestivi per affrontare criticità emergenti. In un contesto caratterizzato da sfide orga-

nizzative a livello nazionale e internazionale, l'adozione di un approccio *evidence-based*, integrato e multidisciplinare diventa cruciale per garantire una gestione efficace e di qualità del paziente. Un modello assistenziale di successo supera l'assioma secondo cui sia sufficiente “costruire il percorso”; è l'implementazione efficace del PDTA, regolata da protocolli e linee guida, a determinare il miglioramento della qualità e sicurezza delle cure. In questo quadro, i KPI svolgono una funzione regolatrice fondamentale, consentendo di misurare l'efficacia dell'implementazione e di promuovere processi decisionali basati su dati oggettivi [7].

La valutazione continua del PDTA, basata sui KPI, assicura che le *performance* del modello siano costantemente monitorate. Questo approccio permette di rispondere tempestivamente a eventuali criticità, assicurando interventi correttivi precoci e mirati. In questo senso, la trasparenza assume un ruolo strategico, migliorando la fiducia tra pazienti, familiari e professionisti della salute. Fornire informazioni chiare e accessibili sui tempi di attesa, modalità di accesso ai servizi e risultati delle cure contribuisce a ridurre l'ansia, migliorare l'aderenza terapeutica e garantire una maggiore consapevolezza nelle decisioni sanitarie. Questo livello di trasparenza può essere raggiunto mediante *audit* periodici, indicatori di trasparenza e programmi di formazione, anche per supportare le funzioni di sportello e di assistenza al paziente.

A tendere, i KPI potranno includere *Patient Reported Experience Measures* (PREMs) e *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs). Questi strumenti permettono di integrare nella valutazione l'esperienza soggettiva del paziente e i risultati percepiti, arricchendo l'approccio standardizzato con una prospettiva centrata sui bisogni individuali.

Conclusioni

La gestione per processi assistenziali (PDTA/PCA) rappresenta un'opportunità concreta per migliorare le cure nella gestione della IAP, assicurando un accesso appropriato e trasparente ai farmaci innovativi, come sotatercept, e riducendo la variabilità delle fasi cruciali nella gestione del problema di salute, a partire dalla presa in carico. L'adozione di questo modello potrebbe ottimizzare la gestione della IAP, orientando le pratiche verso una maggiore coerenza terapeutica e un utilizzo più efficace delle risorse, con impatti positivi sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro *caregiver*.

Affinché il PDTA raggiunga pienamente questi obiettivi, è fondamentale investire nella formazione continua del personale sanitario, con particolare attenzione ai MMG e cardiologi/pneumologi della rete territoriale di prossimità, che devono essere adeguatamente formati a riconoscere precocemente i sintomi della IAP per facilitare una diagnosi tempestiva e ad indirizzare ai percorsi di cura specialistici. Un altro elemento chiave per ridurre la variabilità di accesso alle cure è la funzione dello Sportello, il cui ruolo è quello di aumentare l'equità e la tem-

pestività nella presa in carico dei pazienti, facilitando l'ingresso nel percorso di cura e garantendo uniformità nell'accesso ai trattamenti.

Inoltre, un importante passo verso un'assistenza realmente centrata sul paziente è l'adozione dei PROMS e dei PREMS in un'ottica di *Value-Based Healthcare*. Questi strumenti permettono di raccogliere dati sugli esiti e sull'esperienza di cura percepiti dai pazienti, aiutando i professionisti a personalizzare gli interventi e a migliorare la qualità complessiva dell'assistenza. La telemedicina e un approccio multidisciplinare alla cura si configurano come elementi strategici per ottimizzare la gestione della IAP, garantendo continuità assistenziale e accesso facilitato ai servizi specialistici anche a distanza. Per il successo del PDTA è cruciale il monitoraggio continuo del processo e degli esiti di cura tramite l'analisi di KPI, utili per identificare e monitorare i punti critici del percorso. Tale monitoraggio dovrebbe essere affiancato da attività di *audit& feedback* in cui gli *audit* clinici e organizzativi si arricchiscono con la produzione di report da condividere con tutti gli attori coinvolti nella gestione del paziente, dai professionisti del territorio, ai centri *spoke* e ai centri *Hub*. La condivisione di questi *feedback* permetterebbe una visione integrata e miglioramenti continui, standardizzando il percorso su scala regionale.

In sintesi, il PDTA che con questa analisi vogliamo diffondere capillarmente attraverso la proposta del meta-PDTA ha il potenziale per diventare un modello organizzativo per garantire un'assistenza centrata sulla persona e orientata al miglioramento continuo della qualità nei vari contesti regionali. Grazie a una formazione specifica, all'introduzione di nuove figure organizzative, e all'utilizzo di strumenti di monitoraggio, *Audit&Feedback*, il meta-PDTA può rappresentare un passo decisivo verso una gestione più uniforme, equa e tempestiva della IAP in tutte le regioni.

ELEMENTI CHIAVE

- La ricostruzione dell'attuale scenario assistenziale evidenzia come, nonostante la disponibilità di PDTA regionali, la gestione della IAP rimanga caratterizzata da una forte variabilità e frammentazione. Le difficoltà nel coordinamento tra professionisti, la mancanza di strumenti omogenei per il monitoraggio del percorso e l'assenza di criteri chiari per l'identificazione dei centri di riferimento compromettono la qualità e la continuità delle cure, con ricadute significative anche sull'esperienza quotidiana dei pazienti e dei loro *caregiver*.
- La proposta del meta-PDTA, incentrato su un modello Hub&Spoke, nasce proprio per rispondere a tali criticità, costruendo un modello condiviso e applicabile nei diversi contesti regionali, in grado di favorire uniformità clinica, appropriatezza e presa in carico tempestiva. Gli elementi chiave del nuovo assetto organizzativo – lo Sportello di accesso, il Case Manager, il team multidisciplinare, la telemedicina, il monitoraggio tramite KPI e le attività di Audit & Feedback – configurano un percorso realmente integrato, in cui ogni figura professionale ha un ruolo preciso nel garantire continuità, coordinamento e orientamento del paziente.

- Particolare valore assume la prospettiva *patient-centered*: i pazienti con IAP convivono con una patologia complessa, spesso invalidante, che richiede continuità assistenziale, supporto informativo e tempi certi di accesso alle cure. L'introduzione dello Sportello e del *Case Manager* va proprio in questa direzione, offrendo un riferimento costante, riducendo il disorientamento e alleggerendo il carico emotivo e organizzativo che grava sulle famiglie. Allo stesso modo, telemedicina, team multidisciplinare e integrazione in rete rispondono ai bisogni concreti di chi vive lontano dai centri specialistici o necessita di valutazioni frequenti.
- In questo quadro, l'arrivo di *sotatercept* rappresenta un ulteriore elemento di innovazione che rende ancora più urgente una presa in carico strutturata: la sua modalità di somministrazione, il profilo terapeutico distinto rispetto alle opzioni attuali e il potenziale impatto sugli *outcome* clinici richiedono percorsi chiari, criteri di eleggibilità condivisi, monitoraggi regolari e un coordinamento più stretto tra Hub, Spoke e territorio. Un PDTA ben implementato consente quindi non solo di garantire un accesso appropriato e tempestivo a *sotatercept*, ma anche di valorizzarne pienamente i benefici, integrandolo in un modello di cura che tenga conto delle caratteristiche individuali e dei bisogni reali dei pazienti.
- Inoltre, la previsione di un sistema di monitoraggio continuo tramite KPI – con l'evoluzione verso PREMS e PROMs, fondamentali in ottica *Value-Based Healthcare* – permette di misurare sia l'efficacia clinica sia l'esperienza vissuta dal paziente, chiudendo il cerchio tra qualità percepita e qualità erogata. La condivisione periodica di risultati e criticità attraverso *audit* rappresenta un ulteriore presidio di trasparenza e miglioramento continuo.
- In sintesi, il meta-PDTA proposto costituisce un modello organizzativo maturo e sostenibile, capace di superare le criticità attuali e di valorizzare al massimo sia l'introduzione di terapie innovative come *sotatercept*, sia la prospettiva dei pazienti, ponendoli realmente al centro del percorso di cura. Attraverso un maggior coordinamento delle figure coinvolte, strumenti di presa in carico dedicati e un monitoraggio strutturato, le regioni possono adottare un percorso uniforme, equo e orientato agli esiti, migliorando sensibilmente la qualità di vita delle persone con IAP e dei loro *caregiver*.

Bibliografia

- [1] National Health Service Improvement Team, Public Health, HSE. A Framework for Health Needs Assessment. 2024. Available at: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/publichealth/publichealthdepts/population-planning/hna-framework-v1-0.pdf>. Accessed on 15/11/2024
- [2] Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH). DEFINING VALUE IN "VALUE- BASED HEALTHCARE". 2019. Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/634e0a0c-4bff-4050-ad5f-b80381f36f33_en. Accessed on 03/02/2025
- [3] Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. 2015. Available from: <https://www.camera.it/temiap/2016/09/23/OCD177-2353.pdf>. Accessed on 03/02/2025
- [4] Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. 2017. Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/03/17/64/sg/pdf>. Accessed on 03/02/2025
- [5] Piano Nazionale di Governo delle Liste di Attesa per il Triennio 2019-2021. 2019. Available from: https://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2824_allegato.pdf. Accessed on 03/02/2025

- [6] Ministero della Salute. Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026. Available from: [https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALATTIERARE2023\(1\).pdf](https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALATTIERARE2023(1).pdf). Accessed on 03/02/2025
- [7] Bucci S, De Belvis AG. Come organizzare l'assistenza del paziente per percorsi di cura. L'esperienza presso la Fondazione Policlinico Universitario «Agostino Gemelli». Milan: Casa Editrice Vita e Pensiero; 2018.
- [8] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferreri P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023;61:2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- [9] Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, McLaughlin VV, Sitbon O. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401325. <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>
- [10] Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica. 2022 Mar. Available from: https://malattierare.marionegri.it/images/PDTA/Schede/ipertensione_polmonare_arteriosa_idiopatica.pdf. Accessed on 03/02/2025
- [11] Regione Lazio. Aggiornamento della Rete Malattie Rare: approvazione dell'«Allegato 1 - 2023, “Nuovi riconoscimenti Malattie Rare per Istituti e definizione del ruolo di Rete, attivi dal 01.06.2023”» e dell'«Allegato 2 - 2023 “Elenco dei Centri di riferimento Malattie Rare della Regione Lazio”» in sostituzione dell'Allegato 1 al DCA U00063/2018 e s.m.i.; Feb 19, 2023. Available from: <https://www.regione.lazio.it/sites/default/files/documentazione/DD-G02070-19-02-2023.pdf>. Accessed on 03/02/2025
- [12] Regione Campania. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale PDTA- Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica (RG0120). 2019 Mar. Available from: <https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2021/01/Ipertensione-polmonare-arteriosa-idiopatica.pdf>. Accessed on 03/02/2025
- [13] Regione Campania. Approvazione Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro (acta vii). 2017. Available from: https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/11/Approvazione-Piano-Regionale-Malattie-Rare-e-del-Documento-Percorso-Diagnostico-Assistenziale-del-paziente-raro-DECRETO-N.-48-DEL-27_10_2017.pdf. Accessed on 03/02/2025
- [14] Regione Calabria. Procedure operative per la Prescrizione e la Dispensazione con PT online dei Farmaci erogati attraverso il Canale della Distribuzione Diretta. 2024. Available from: https://www.regione.calabria.it/wp-content/uploads/2024/12/Allegato-1_Modalita-Operative-PT-online-2024_Cod_Proposta_64427.pdf. Accessed on 03/02/2025
- [15] Gabbrielli F. Malattie Rare e Telemedicina. *Quotidiano Sanità*. 2021. Available from: https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=100601. Accessed on 03/02/2025
- [16] Osservatorio Malattie Rare. Salute: necessario garantire accesso equo alle cure anche per le malattie rare. 2024. Available from: <https://www.osservatoriomalattierare.it/news/attualita/21054-salute-necessario-garantire-accesso-%20equo-alle-cure-anche-per-le-malattie-rare>. Accessed on 03/02/2025

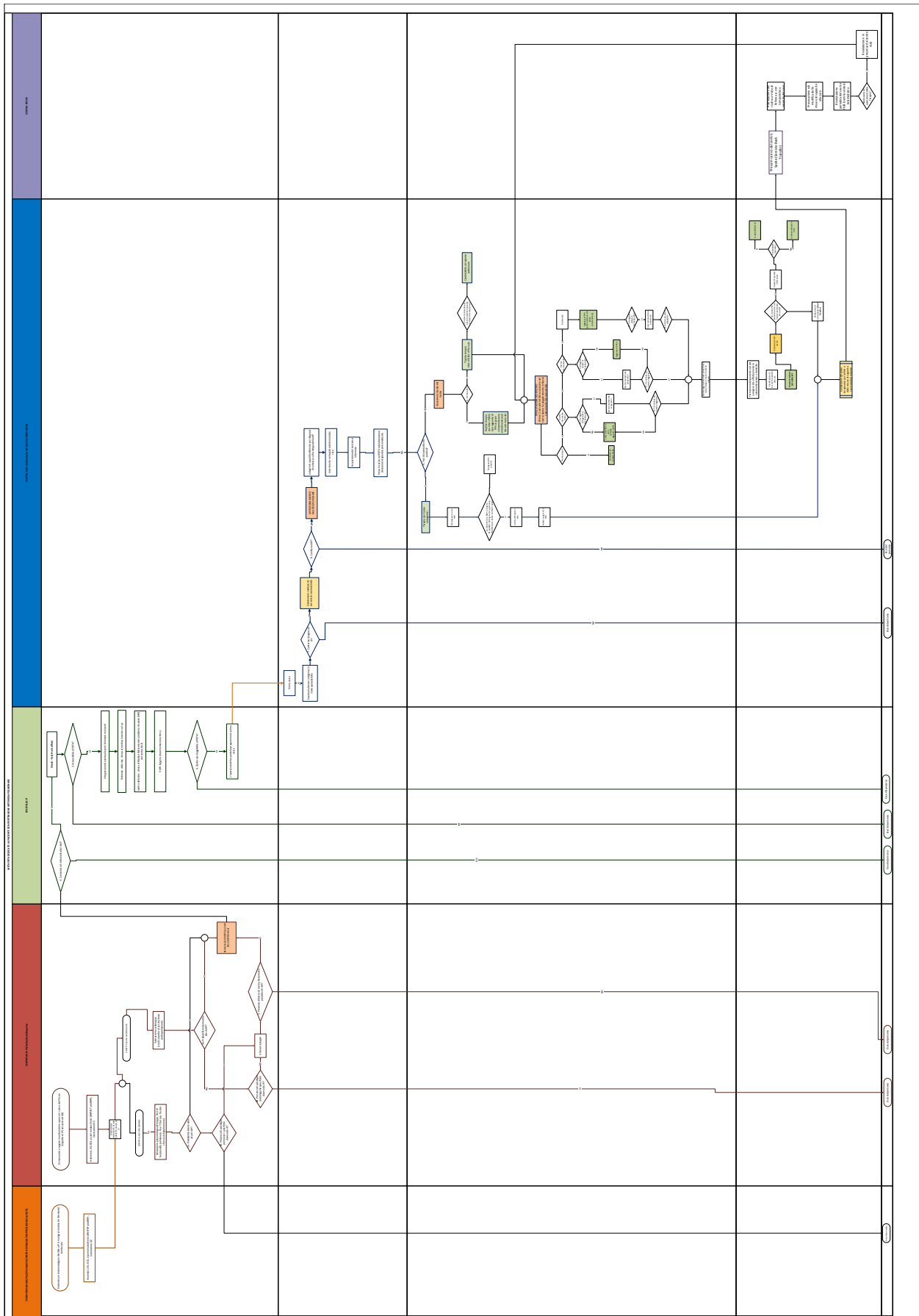
Allegato 1

MAPPATURA DEI CENTRI DI RIFERIMENTO IAP A LIVELLO NAZIONALE

TOTALE CENTRI IDENTIFICATI	80
Regione	Centri identificati
LOMBARDIA	1.ASTT Grande Ospedale Metropolitano Ospedale Niguarda di Milano
	2.ASTT Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale L. Sacco di Milano
	3.ASTT SS. Paolo e Carlo, Ospedale S. Paolo di Milano
	4.Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza
	5.ASTT Rhodense, Ospedale di Garbagnate Milanese
	6.ASTT Lariana, Ospedale S. Anna - S. Fermo della Battaglia (CO)
	7.ASTT Papa Giovanni XXIII, Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo
	8.ASTT Spedali Civili, Brescia, Spedali Civili di Brescia
	9.ASTT Sette Laghi, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese
	10.Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
	11.IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano
	12.IRCCS Istituto Auxologico Italiano di Milano
	13.Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
	14.Istituti Clinici Scientifici Maugeri - IRCCS Milano (Via Camaldoli)
	15.Ospedale San Giuseppe di Milano
	16.IRCCS Centro Cardiologico Monzino di Milano
VENETO	1.AOU PADOVA
	2.AOUI VERONA
	3.ULSS 2 MARCA TREVIGIANA, Treviso
	4.ULSS 8 BERICA, Vicenza
	5.AULSS 3 Serenissima, P.O. Mestre
PIEMONTE	1.OSP. CIVILE - IVREA
	2.OSP. S.G.BATTISTA MOLINETTE - TORINO
	3.OSP. MAURIZIANO - TORINO
	4.OSP. MAGGIORE - NOVARA
	5.OSP. S.CROCE CARLE – CUNEO
	6.OSP. S. GIOVANNI BOSCO - TORINO
	7.A.O.U. San Luigi Gonzaga - ORBASSANO (TO)
LIGURIA	1.Ospedale Policlinico San Martino IRCCS – GENOVA.
	2.ASL 1 - Ospedale di Imperia - IMPERIA
	3.ASL 2 - Ospedale San Paolo - SAVONA
	4.ASL 3 - Ospedale P.A. Micone - Sestri Ponente - GENOVA
	5.Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS – GENOVA
EMILIA-ROMAGNA	1.OSP. S. ORSOLA MALPIGHI - BOLOGNA (CeO)
	2.OSP. AOU MAGGIORE- RIUNITI – PARMA
FVG	1. Azienda sanitaria del Friuli Occidentale, P.O. "Santa Maria degli Angeli" - PORDENONE
	2. IRCCS Materno-infantile Burlo Garofolo - TRIESTE
	2. Azienda sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, P. O. "San Daniele del Friuli e Tolmezzo" - UDINE
	3. Azienda sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, P. O. U. "Santa Maria della Misericordia" - UDINE
VALLE D'AOSTA	4. Azienda sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, P.O. "Cattinara e Maggiore" - TRIESTE
	No Centro Prescrittore ma solo dispensatore
TRENTINO ALTO ADIGE	1.OSP. CENTRALE – BOLZANO
	2.OSP. PRESIDIO S. CHIARA – TRENTO
LAZIO	1.POLICLINICO UMBERTO I – ROMA (CoE)
	2.AO SAN CAMILLO FORLANINI - ROMA
	3.AO SANT'ANDREA - ROMA
	4.FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI - ROMA
	5.IRCCS OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ – ROMA
	6.POLICLINICO TOR VERGATA – ROMA
TOSCANA	1.AOU SIENA (centro di riferimento regionale)
	2.AOU CAREGGI – FIRENZE
	3.CNR MONASTERIO - PISA
	4.AOU MEYER – FIRENZE
	5.AOU PISANA – PISA (no diagnosi, solo monitoraggio)

ABRUZZO	1. OSP. CLINIC. SS. ANNUNZIATA – CHIETI
	2. OSP. SANTO SPIRITO – PESCARA
MARCHE	1. OSP. UMBERTO I - TORRETTE DI ANCONA
UMBRIA	1. OSP. S. MARIA MISERICORDIA – PERUGIA
SARDEGNA	1. AOU Cagliari, P.O. “Duilio Casula”
	2. ASL Cagliari SS. Trinità
	3. ASL Nuoro – “Ospedale Cesare Zonchello”
	4. AOU Sassari - Cliniche San Pietro Pneumologia
	5. ARNAS Brotzu
CAMPANIA	1. AORN DEI COLLI – MONALDI – NAPOLI
	2. AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA - SALERNO
	3. AORN A. CARDARELLI - NAPOLI
	4. AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI - NAPOLI
	5. AO SAN PIO - G. RUMMO - BENEVENTO
	6. AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II - NAPOLI
	7. AORN SAN GIUSEPPE MOSCATI – AVELLINO
CALABRIA	1. AOU CATANZARO – OSP Pugliese Ciaccio – CATANZARO
SICILIA	1. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO RODOLICO - SAN MARCO – CATANIA
	2. AZIENDA OSPEDALIERA PAPARDO – MESSINA
	3. IRCCS ISTITUTO MEDITERRANEO PER I TRAPIANTI E TERAPIE AD ALTA SPECIALIZZAZIONE (ISMETT) - PALERMO
PUGLIA	1. AOU POLICLINICO DI BARI
	2. PRESIDIO OSPEDALIERO “A. PERRINO” – BRINDISI
	3. AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI DI FOGGIA
	4. OSPEDALE DI VENERE ASL BARI
	5. ENTE ECCLESIASTICO OSPEDALE MIULLI DI ACQUAVIVA DELLE FONTI
	6. PRESIDIO OSPEDALIERO “V. FAZZI” - LECCE
	7. PRESIDIO OSPEDALIERO “SAN PAOLO” BARI
	8. RCCS “FONDAZIONE MAUGERI” -BARI

Allegato 2: flow-chart del PCA IAP



Elementi chiave per il processo decisionale

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2,3}, ANTONIO GIULIO DE BELVIS^{4,5}, FABRIZIO BERT⁶, GIUSEPPINA LO MORO⁶, GIACOMO SCAIOLI⁶, FLORIANA D'AMBROSIO^{7,8}, RITA DE DONNO⁷, CHIARA SCARFAGNA⁷, ROBERTO RICCIARDI³, DARIO VIZZA⁹, MICHELE D'ALTO¹⁰, STEFANO GHIO¹¹, GIUSEPPE LIMONGELLI¹², ROBERTO POSCIA¹³, PAOLO SCIATTELLA¹⁴, MARTINA PAOLETTI¹⁴, ANDREA MARCELLUSI¹⁵, WALTER RICCIARDI⁷

¹ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

² European University of Technology EUT+, European Union, Cassino; ³ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴ Dipartimento di Scienze dell'economia e della gestione aziendale, Facoltà di Economia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁵ UOC Percorsi e Valutazione Outcome Clinici (PeVOC), Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma; ⁶ Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino; ⁷ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁸ Dipartimento di Scienze della Vita, della Salute e delle Professioni Sanitarie, Link Campus University, Roma; ⁹ Centro per l'Ipertensione Polmonare, Policlinico Umberto I; Sapienza Università di Roma;

¹⁰ Cardiologia CTO, Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione polmonare, Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli-Monaldi-Cotugno-CTO di Napoli; ¹¹ U.O.C. di Cardiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Pavia;

¹² Centro Coordinamento Regionale Malattie Rare della Campania, Napoli; U.O. Malattie cardiovascolari rare ed ereditarie dell'Ospedale Monaldi, Napoli; ¹³ Centro Interdipartimentale Malattie Rare, AOU Policlinico Umberto I, Roma;

¹⁴ Valutazioni economiche e HTA, CEIS; Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma;

¹⁵ Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Milano

Il presente capitolo sintetizza gli aspetti più rilevanti emersi dalla valutazione HTA di sotatercept.

Il *burden* epidemiologico dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare

L'Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) è una malattia rara, progressiva e invalidante, caratterizzata da rimodellamento dei vasi polmonari e aumento della pressione arteriosa polmonare, con evoluzione verso insufficienza del ventricolo destro e, nei casi più gravi, trapianto di polmone. Da un punto di vista epidemiologico, recenti dati provenienti da registri di Paesi sviluppati indicano un'incidenza e una prevalenza di IAP, rispettivamente, pari a 3,7-7,5 e 48-55 casi per milione di adulti. Considerata, fino a poco tempo fa, una malattia prevalentemente a carico di soggetti giovani e per la maggior parte di genere femminile, appartenenti alla fascia 35-65 anni, l'IAP è ad oggi frequentemente diagnosticata anche in pazienti di età avanzata (≥ 65 anni), che presentano spesso comorbidità cardiovascolari e con una distribuzione quasi analoga tra i due generi.

In Europa si stima siano oltre 73.000 i pazienti affetti da tale condizione, con una prevalenza stimata di tutte le forme di IAP compresa tra 9-54 casi per milione di abitanti ed una incidenza annuale pari a 1-10 casi per milione.

In Italia, si calcola un numero di pazienti con IAP compreso tra 2100 e 3.500, con un'incidenza annua di circa 120 nuovi casi, di cui due terzi a danno del genere femminile.

L'asintomaticità che caratterizza l'IAP è spesso causa di importanti ritardi diagnostici, fino a 2,5 anni dall'insorgenza della sintomatologia, favorendo una progressione rapida e inesorabile della malattia. L'età media dei pazienti, al momento della diagnosi, è di 50-65 anni e

l'ingravescente progressione della malattia, se non tempestivamente e appropriatamente gestita, comporta un notevole impatto psico-fisico, determinando disabilità limitanti, incapacità a svolgere attività quotidiane ed un aumento di morbosità.

Nonostante i progressi nelle opzioni terapeutiche, l'IAP continua a incidere negativamente sulla sopravvivenza dei pazienti, con tassi paragonabili a quelli derivanti da alcune patologie oncologiche e con valori medi pari all'89,7% ad un anno dalla diagnosi, scendendo al 75,8% e al 66,1%, rispettivamente, a tre e a cinque anni. Anche da un punto di vista economico, tale patologia si associa ad un elevato consumo di risorse sanitarie.

In Europa, il numero ancora esiguo di registri di popolazione specifici per l'IAP implica che le stime disponibili si basino principalmente su dati provenienti da studi epidemiologici, registri clinici e analisi retrospettive di centri o organizzazioni sanitarie, limitando l'osservazione a campioni di popolazione già in trattamento o sotto monitoraggio medico. Tale limitazione evidenzia una potenziale discrepanza tra i dati attuali e le reali dimensioni del fenomeno, suggerendo che una parte significativa della popolazione potrebbe non ricevere diagnosi tempestive o avere un accesso limitato alle cure.

La grande eterogeneità delle fonti evidenzia la necessità di maggiore standardizzazione metodologica nella raccolta dati; registri di malattia più diffusi, anche in Italia; percorsi terapeutici più specifici e personalizzati.

Il *burden* economico e sociale dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare in Italia

Lo studio presentato nel presente report di HTA ha analizzato l'impatto economico e sociale dell'IAP in Italia, una malattia caratterizzata da elevati costi assistenziali

e da un peso crescente per il sistema sanitario. Per stimare tale impatto è stato sviluppato un modello di *Cost of Illness*, costruito a partire da dati di letteratura e *real world*, e successivamente validato da un *panel* di esperti clinici. L'analisi è stata condotta sia dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia da quella della società, includendo costi sanitari diretti, costi diretti non sanitari e costi indiretti legati alla perdita di produttività di pazienti e *caregiver*.

Applicando il modello a una popolazione italiana prevalente stimata tra 2.100 e 3.500 pazienti, lo studio ha ricostruito la distribuzione per classe funzionale, mostrando che oltre la metà dei pazienti si colloca in classe III e una quota significativa in classe IV. L'onere economico complessivo annuale per la gestione dell'IAP in Italia risulta molto elevato, variando tra 263 e 438 milioni di euro. La maggior parte di tale spesa è rappresentata dai costi sanitari diretti, che costituiscono circa i tre quarti del totale, mentre i costi indiretti e i costi non sanitari contribuiscono rispettivamente per il 17% e il 9%.

L'analisi ha messo in evidenza una chiara relazione tra gravità clinica e incremento dei costi: stimando un costo medio di circa €125.000 per paziente/anno, se un paziente in classe funzionale I comporta una spesa media di circa 46.000 euro l'anno, questa cresce progressivamente fino a superare i 252.000 euro nei pazienti in classe IV. Le voci di costo che incidono maggiormente nelle classi più severe sono i trattamenti farmacologici avanzati—soprattutto le prostacicline—e le ospedalizzazioni, incluse quelle legate al trapianto.

Nel complesso, i risultati presentati confermano che l'IAP determina anche in Italia un impatto economico rilevante e crescente con l'avanzare della malattia. Lo studio sottolinea quindi l'importanza di una presa in carico tempestiva e di percorsi di gestione più efficaci, in grado non solo di migliorare gli *outcome* clinici ma anche di contenere il *burden* economico per il sistema sanitario e la società.

Iipertensione Arteriosa Polmonare: aspetti clinici, diagnostici e terapeutici

La IAP appartiene al Gruppo 1 della classificazione dell'Iipertensione Polmonare (IP), distinguendosi dalle forme da cardiopatia sinistra, malattie polmonari, tromboembolia cronica e cause multifattoriali. La IAP comprende diversi sottotipi clinici, tra cui forme idiopatiche, ereditarie, indotte da farmaci/tossine, associate a malattie del tessuto connettivo, HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite, schistosomiasi e forme con coinvolgimento venoso/capillare (MVOP/PCH).

La malattia è caratterizzata da rimodellamento progressivo delle piccole arteriole polmonari, con proliferazione muscolare liscia, disfunzione endoteliale, fibrosi e trombosi in situ. L'aumento delle resistenze vascolari porta a sovraccarico del ventricolo destro, con progressione verso l'insufficienza cardiaca destra.

Per quanto concerne il quadro clinico della malattia, i sintomi sono inizialmente aspecifici e insidiosi, deter-

minando spesso ritardo diagnostico: dispnea da sforzo, affaticamento, dolore toracico, sincope, cianosi. I segni di insufficienza cardiaca destra (edemi, ascite, epatomegalia) emergono nelle fasi avanzate. L'evoluzione della patologia è variabile, ma la prognosi resta severa, con mortalità elevata nonostante la terapia attuale.

Per quanto riguarda la diagnosi dell'IAP, la valutazione iniziale della malattia prevede l'effettuazione di un ECG che può mostrare segni suggestivi di sovraccarico del cuore destro, pur avendo bassa sensibilità; di esami ematochimici che aiutano nella stratificazione e nell'identificazione delle forme associate (HIV, epatopatie, autoimmunità, patologie tiroidee); di una radiografia del torace che può mostrare dilatazione delle sezioni destre e ingrandimento dell'arteria polmonare, ma può anche essere normale.

Importante è anche l'esecuzione della TC del torace che valuta diametri vascolari, cavità cardiache, parenchima polmonare e segni compatibili con patologie alternative. L'angio-TC è fondamentale per escludere la forma tromboembolica cronica.

Importante, nel processo diagnostico, è anche il cateterismo cardiaco destro che rappresenta l'esame di riferimento, necessario per confermare la presenza di IP e definirne la natura (pre-/post-capillare). Il cateterismo può essere eseguito anche durante sforzo nei casi di sospetta malattia precoce.

Altri esami utili sono la RM cardiaca che valuta morfologia e funzione del ventricolo destro con elevata precisione; l'ecografia addominale, fondamentale per identificare epatopatie e ipertensione portale; i test genetici, utili nelle forme idiopatiche, ereditarie, MVOP/PCH e da farmaci, per identificare mutazioni predisponenti.

Il trattamento della IAP mira a ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita, rallentare la progressione e aumentare la sopravvivenza, integrando farmaci specifici, terapie di supporto e, in casi selezionati, interventi chirurgici. La gestione della patologia richiede un approccio multidisciplinare che combini farmaci specifici con interventi mirati allo scompenso destro e alle complicanze sistemiche.

Terapie farmacologiche specifiche per la IAP sono: gli Antagonisti del Recettore dell'Endotelina (ERA), raccomandati per la maggior parte dei pazienti; gli Inibitori della Fosfodiesterasi-5 (PDE-5i) che aumentano i livelli di cGMP favorendo vasodilatazione e riducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce, migliorano sintomi e capacità funzionale; gli Stimolatori della Guanylati Ciclasi Solubile (sGC) che stimolano direttamente la produzione di cGMP, migliorando la vasodilatazione; gli Analoghi della Prostaciclina che rappresentano la terapia nelle forme avanzate e possono essere somministrati per via endovenosa, sottocutanea, a seconda della molecola; gli Agonisti del Recettore della Prostaciclina; i Calcio-Antagonisti (CCB), utilizzabili solo nei pazienti con test di vasoreattività positivo (una minoranza).

Sono di recente disponibili anche terapie di ultima generazione, tra cui sotatercept (approfondito nel paragrafo seguente).

Sotatercept: caratteristiche della tecnologia, somministrazione, aspetti di efficacia e sicurezza

Sotatercept è una proteina di fusione IgG-ActRIIA che agisce intrappolando attivine e altri ligandi della famiglia TGF- β , riducendo il segnale aberrante che contribuisce alla proliferazione vascolare nella IAP. Negli Stati Uniti, la FDA ha approvato sotatercept il 26 marzo 2024 per adulti con IAP (Gruppo I) con l'obiettivo di aumentare la capacità di esercizio, migliorare la classe funzionale OMS e ridurre il rischio di eventi di peggioramento clinico. In Europa, la Commissione Europea ha autorizzato il 26 agosto 2024 l'uso di sotatercept in combinazione con altre terapie per pazienti adulti con Classe Funzionale II o III, al fine di migliorare la capacità di esercizio fisico.

Sotatercept rappresenta la prima terapia approvata basata sull'inibizione del segnale delle attivine in tutti i 27 Stati membri dell'UE, oltre a Islanda, Liechtenstein e Norvegia. In precedenza aveva ricevuto la designazione PRIME e lo status di farmaco orfano, e rimane sottoposto a monitoraggio addizionale per la segnalazione di reazioni avverse. Di fronte all'elevata morbosità e mortalità della IAP, l'arrivo di sotatercept ha segnato un cambio di paradigma perché non si limita alla vasodilatazione, ma interviene sui meccanismi di rimodellamento vascolare riequilibrando il segnale proliferativo mediato da attivine/GDF e quello anti-proliferativo della via BMP—un'azione che, bloccando il segnale dell'attivina, riduce l'ispessimento e il restringimento delle piccole arterie polmonari e alleggerisce il carico sul ventricolo destro. Sotatercept viene somministrato per via sottocutanea ogni tre settimane. È necessario monitorare regolarmente emoglobina e piastrine, soprattutto nelle prime somministrazioni, e adattare la dose in caso di valori alterati. Il farmaco è controindicato in caso di piastrinopenia persistente $<50 \times 10^9/L$ o ipersensibilità ai componenti. Non è raccomandato durante gravidanza o allattamento.

Nel trial registrativo di fase III STELLAR, condotto in adulti con IAP in classe funzionale OMS II–III già in terapia di *background*, i pazienti sono stati randomizzati a sotatercept sottocute ogni 3 settimane (dose iniziale 0,3 mg/kg, target 0,7 mg/kg) o placebo, mantenendo le terapie in corso. L'*endpoint* primario era la variazione della distanza percorsa al test del cammino in 6 minuti (6MWD) a 24 settimane; sotatercept ha prodotto un incremento di 40,8 m (IC95% 27,5–54,1; $p < 0,001$). La gerarchia degli *endpoint* secondari ha mostrato miglioramenti significativi in 8 su 9 misure: riduzione delle resistenze vascolari polmonari (PVR), riduzione dell'NT-proBNP, miglioramento della classe funzionale OMS, punteggio di rischio francese, e soprattutto riduzione del rischio di morte o peggioramento clinico con un *hazard ratio* di 0,16 (IC95% 0,08–0,35), pari a un –84% rispetto al placebo valutato a 72 settimane.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con lo studio di fase II PULSAR: più frequenti nel braccio sotatercept epistassi, telangiectasie, incremento dell'emoglobina e piastrinopenia, eventi in larga parte gestibili mediante

monitoraggio clinico e aggiustamenti posologici, che non hanno determinato alcun impatto significativo sul profilo di sicurezza e tollerabilità, il quale risulta complessivamente favorevole, con un'incidenza di eventi avversi coerente con quanto atteso e senza evidenze di segnali di rischio aggiuntivi.

Se STELLAR ha documentato il beneficio su capacità di esercizio e riduzione del rischio di morte o peggioramento clinico in una popolazione a rischio intermedio, la conferma sugli *hard endpoint* clinici di morbi-mortalità è stata fornita dallo studio ZENITH, disegnato nei pazienti affetti da IAP ad alto rischio (CF III–IV, REVEAL Lite 2 ≥ 9) già in doppia/triplice terapia alla massima dose tollerata. Anche qui sotatercept (0,3 mg/kg titolato a 0,7 mg/kg ogni 21 giorni) è stato randomizzato vs placebo e l'*endpoint* primario composito comprendeva morte per qualsiasi causa, trapianto di polmone, o ricovero ≥ 24 h per peggioramento della IAP. L'*endpoint* primario si è verificato nel 17,4% dei pazienti trattati con sotatercept, rispetto al 54,7% dei pazienti trattati con placebo (*hazard ratio*: 0,24; IC 95%: 0,13–0,43; $p < 0,001$). In particolare, il gruppo sotatercept ha mostrato percentuali inferiori di decesso per qualsiasi causa (8,1% vs 15,1%), trapianto polmonare (1,2% vs 7,0%) e ospedalizzazione per peggioramento della patologia (9,3% vs 50,0%) rispetto al gruppo placebo.

A completare il quadro, i dati di estensione a lungo termine dello studio SOTERIA (*open-label*, con partecipanti che avevano completato gli studi con sotatercept di fase II o III) indicano durabilità del beneficio e tollerabilità nel tempo: su 426 pazienti, con una esposizione mediana di circa 652 giorni, i miglioramenti del 6MWD, NT-proBNP, della classe funzionale OMS e del punteggio di rischio francese semplificato osservati a 24 settimane sono state mantenute a un anno, inclusi i soggetti provenienti dal braccio placebo ("placebo-crossover"). Gli eventi avversi più frequenti sono stati epistassi (22,1%) e teleangectasie (16,7%); le interruzioni del trattamento sono state infrequenti (3,8%), mentre gli eventi emorragici seri si sono verificati nel 5,2% (con poche fatalità ritenute non correlate al farmaco) non compromettendo in alcun modo il favorevole profilo di sicurezza già evidenziato negli studi precedenti.

È interessante, inoltre, aggiungere che alcuni autori hanno sviluppato un modello predittivo per confrontare gli esiti clinici di sotatercept più terapia di *background* rispetto al placebo più terapia di *background* in pazienti con IAP su un orizzonte temporale *lifetime* basandosi sui dati dello studio STELLAR. Il modello ha evidenziato che l'aggiunta di sotatercept ha aumentato significativamente l'aspettativa di vita (16,5 vs 5,1 anni), con un guadagno di 11,5 anni per paziente. Ulteriormente, sotatercept ha ridotto nel modello l'uso di prostacicline infuse, le ospedalizzazioni per IAP e i trapianti di polmone/cuore-polmone. Le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza del modello.

Infine, il recente studio HYPERION, pubblicato nel 2025, ha arruolato 320 pazienti con IAP di recente diagnosi, in classe funzionale OMS II–III e a rischio intermedio-alto, già in terapia di combinazione. I pazienti

sono stati randomizzati a sotatercept o placebo, con un *follow-up* mediano di 13,2 mesi (14,6 mesi nel gruppo sotatercept vs 11,5 mesi nel gruppo placebo). L'*endpoint* primario – tempo alla morte o peggioramento clinico – ha mostrato una riduzione significativa del rischio con sotatercept: eventi nel 10,6% dei pazienti rispetto al 36,9% con placebo, corrispondente a un *hazard ratio* di 0,24 (IC95% 0,14–0,41; $p < 0,0001$). Questo si traduce in una riduzione relativa del rischio del 76%, con separazione precoce delle curve di Kaplan-Meier già nelle prime settimane. Il beneficio si è esteso agli *endpoint* secondari: a 24 settimane, il 29,4% dei pazienti trattati con sotatercept ha raggiunto il *multicomponent improvement* (MCI) (miglioramento della distanza al 6MWD, riduzione di NT-proBNP e mantenimento/miglioramento della classe funzionale OMS) rispetto al 14,6% con placebo. Inoltre, il 60% dei pazienti nel gruppo sotatercept ha raggiunto un profilo di rischio basso secondo REVEAL Lite 2, contro il 48% nel gruppo placebo. Anche il deterioramento della distanza al 6MWD è stato molto meno frequente con sotatercept (5% vs 29%), così come le ospedalizzazioni non programmate (1,9% vs 8,8%). Sul fronte della sicurezza, il profilo è risultato coerente con gli studi precedenti: gli eventi più comuni sono stati epistassi (circa 32%), telangectasie (26%), e aumenti dell'emoglobina, generalmente gestibili con aggiustamenti di dose. Gli eventi avversi gravi sono stati comparabili tra i gruppi (24% sotatercept vs 28% placebo), senza segnali inattesi.

Questi risultati sono stati confermati e rafforzati dall'estensione dello studio SOTERIA, che ha incluso anche i pazienti provenienti da HYPERION, portando il totale a circa 426 pazienti esposti a sotatercept. Il *follow-up* prolungato oltre i 14 mesi, con alcuni pazienti esposti fino a 2,5 anni, ha mostrato la persistenza del beneficio clinico e la stabilità del profilo di sicurezza.

Le prospettive future degli studi sul sotatercept sono incoraggianti, con studi che mirano a valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in diverse popolazioni. Questi studi contribuiranno a definire ulteriormente l'importante ruolo del sotatercept nel trattamento della IAP.

Impatto economico di sotatercept in pazienti con Ipertensione Arteriosa Polmonare

È stata condotta un'analisi di *cost-consequence* utilizzando un modello di Markov per simulare la progressione della malattia attraverso diversi stati di rischio, definiti sulla base delle linee guida ESC/ERS 2022 e di indicatori clinici come la classe funzionale OMS, il test del cammino di sei minuti e i livelli di NT-proBNP. Le probabilità di transizione tra gli stati, così come quelle di ospedalizzazione, trapianto e morte, sono state stimate utilizzando dati clinici dello studio STELLAR, integrati con fonti bibliografiche e opinione di esperti. Il modello ha considerato sia i pazienti prevalenti sia quelli incidenti, stimando per ciascun anno il numero di pazienti eleggibili al trattamento con sotatercept. I costi considerati

includevano l'utilizzo delle risorse sanitarie per stato di malattia, gli eventi clinici (ospedalizzazioni e trapianti) e le cure di fine vita.

I risultati hanno mostrato che l'aggiunta di sotatercept alla terapia di *background* riduce significativamente la progressione della malattia e gli eventi clinici. Su tre anni, rispetto alla sola terapia di *background*, sotatercept ha determinato 137 decessi in meno, un trapianto evitato e 289 ricoveri in meno, con un aumento della quota di pazienti a basso rischio.

Dal punto di vista economico, l'introduzione di sotatercept ha comportato un risparmio complessivo di circa 4,5 milioni di euro, pari a un decremento dell'11,8% dei costi totali legati alla gestione della malattia, distribuito tra ospedalizzazioni, assistenza routinaria, trapianti e cure terminali.

L'analisi di sensibilità ha evidenziato che la prevalenza della malattia è il parametro con maggiore influenza sul differenziale di costo.

In conclusione, l'analisi di *cost-consequence* suggerisce che sotatercept, se aggiunto alla terapia di *background*, offre benefici clinici rilevanti riducendo mortalità, ospedalizzazioni e necessità di trapianto, e comporta al contempo un risparmio economico per il SSN, rappresentando una strategia terapeutica efficace e sostenibile per i pazienti con IAP in Italia.

L'attuale percorso assistenziale dei pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa Polmonare e le nuove sfide per un'assistenza sanitaria di valore

Per la dimensione organizzativa, il processo di valutazione si è articolato in tre fasi: una *fase esplorativa*, mediante *web-screening* dei siti regionali e mappatura dei centri accreditati specializzati per descrivere l'attuale presa in carico della IAP in Italia; una *fase di assessment*, con coinvolgimento di esperti per identificare punti di forza e debolezza dei modelli gestionali regionali; una *fase di policy* per definire un meta-percorso *value-based* nazionale.

La ricostruzione dell'attuale scenario assistenziale ha evidenziato come, nonostante la disponibilità di PDTA regionali, la gestione della IAP rimanga caratterizzata da una forte variabilità e frammentazione. Le difficoltà nel coordinamento tra professionisti, la mancanza di strumenti omogenei per il monitoraggio del percorso e l'assenza di criteri chiari per l'identificazione dei centri di riferimento compromettono la qualità e la continuità delle cure, con ricadute significative anche sull'esperienza quotidiana dei pazienti e dei loro *caregiver*.

La proposta del meta-PDTA costruito nell'ambito del presente HTA, incentrato su un modello Hub&Spoke, nasce proprio per rispondere a tali criticità, costruendo un modello condiviso e applicabile nei diversi contesti regionali, in grado di favorire uniformità clinica, appropriatezza e presa in carico tempestiva. Gli elementi chiave del nuovo assetto organizzativo – lo Sportello di accesso, il *Case Manager*, il *team* multidisciplinare, la

telemedicina, il monitoraggio tramite KPI e le attività di *Audit & Feedback* – configurano un percorso realmente integrato, in cui ogni figura professionale ha un ruolo preciso nel garantire continuità, coordinamento e orientamento del paziente.

Particolare valore assume la prospettiva *patient-centered*: i pazienti con IAP convivono con una patologia complessa, spesso invalidante, che richiede continuità assistenziale, supporto informativo e tempi certi di accesso alle cure. L'introduzione dello Sportello e del *Case Manager* va proprio in questa direzione, offrendo un riferimento costante, riducendo il disorientamento e alleggerendo il carico emotivo e organizzativo che grava sulle famiglie. Allo stesso modo, telemedicina, *team* multidisciplinare e integrazione in rete rispondono ai bisogni concreti di chi vive lontano dai centri specialistici o necessita di valutazioni frequenti.

In questo quadro, l'introduzione di sotatercept rappresenta un ulteriore elemento di innovazione che rende ancora più urgente una presa in carico strutturata: la sua modalità di somministrazione, il profilo terapeutico distinto rispetto alle opzioni attuali e il potenziale impatto sugli *outcome* clinici richiedono percorsi chiari, criteri di eleggibilità condivisi, monitoraggi regolari e un coordinamento più stretto tra Hub, Spoke e territorio. Un PDTA ben implementato consentirebbe, quindi, non solo di garantire un accesso appropriato e tempestivo a sotatercept, ma anche di valorizzarne pienamente i benefici, integrandolo in un modello di cura che tenga conto delle caratteristiche individuali e dei bisogni reali dei pazienti.

Inoltre, la previsione di un sistema di monitoraggio continuo tramite KPI – con l'evoluzione verso PREMs e PROMs, fondamentali in ottica *Value-Based Healthcare* – permetterebbe di misurare sia l'efficacia clinica sia l'esperienza vissuta dal paziente, chiudendo il cerchio tra qualità percepita e qualità erogata. La condivisione periodica di risultati e criticità attraverso *audit* rappresenterebbe un ulteriore presidio di trasparenza e miglioramento continuo.

In sintesi, il meta-PDTA proposto costituisce un modello organizzativo maturo e sostenibile, capace di superare le criticità attuali e di valorizzare al massimo sia l'in-

troduzione di terapie innovative come sotatercept, sia la prospettiva dei pazienti, ponendoli realmente al centro del percorso di cura. Attraverso un maggior coordinamento delle figure coinvolte, strumenti di presa in carico dedicati e un monitoraggio strutturato, le regioni possono adottare un percorso uniforme, equo e orientato agli esiti, migliorando sensibilmente la qualità di vita delle persone con IAP e dei loro *caregiver*.

Raccomandazioni finali

Sulla base dell'elevato *burden of disease* della IAP, risulta prioritario garantire ai pazienti una diagnosi precoce della malattia nonché rallentare, e ove possibile evitare, la progressione della patologia a stadi più severi. Sebbene siano presenti sul mercato trattamenti per i pazienti affetti da IAP esiste ancora un elevato *unmet medical need*. L'utilizzo di sotatercept potrebbe, quindi, rappresentare, un investimento in sanità pubblica in virtù del suo positivo impatto dal punto di vista:

- *clinico*, legato alla sua efficacia in termini di minore progressione della malattia, eventi e decessi evitati;
- *economico*, in termini di riduzione dei costi legati alla minore frequenza di complicanze (ospedalizzazioni, ricoveri, visite mediche) e una potenziale minore perdita di produttività;
- *sociale*, in termini di migliore qualità di vita dei pazienti.

Dalla valutazione condotta con metodologia HTA emerge che l'adozione di sotatercept, in un contesto strutturato e centrato sul valore, rappresenterebbe un'opportunità concreta per migliorare la presa in carico dei pazienti con IAP, riducendone il *burden* clinico, economico e sociale. In un'ottica di sanità pubblica, la sua introduzione può essere letta come un investimento ad alto impatto, capace di rispondere a un rilevante *unmet medical need* nel campo delle malattie rare. Il modello proposto di gestione *value-based* potrebbe contribuire, inoltre, a standardizzare l'assistenza, promuovere equità di accesso e favorire l'appropriatezza clinica sull'intero territorio nazionale.

