



BEat

Percorsi di riflessione
e confronto
sulla gestione
del paziente con
cardiomiopatia

Progetto realizzato
con il contributo incondizionante di

BEat

Percorsi di riflessione e confronto sulla gestione del paziente con cardiomiopatia

**Documento di sintesi delle evidenze
emerse dal Board Nazionale**

Progetto realizzato
con il contributo incondizionante di

 **Bristol Myers Squibb®**



Copyright © 2025 by EDRA S.p.A.
EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale o parziale
con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm
e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Chief Business and Content Officer: Ludovico Baldessin
Project Director: Susanna Garofalo
Editorial Project Manager: Rocco Ciraci, Lidia Adami

Progetto realizzato con il contributo incondizionante
di Bristol Myers Squibb

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.



SOMMARIO

CAPITOLO 1 - INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 2 - LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA OSTRUTTIVA	3
Cenni di fisiopatologia	3
Genetica	3
Diagnosi	4
Fenocopie	6
Trattamento	6
CAPITOLO 3 - <i>UNMET NEEDS</i> ATTUALI NELLA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA OSTRUTTIVA	8
Necessità di un percorso di presa in carico multi-stakeholder	9
CAPITOLO 4 - INDICAZIONI ORGANIZZATIVE PER UN MODELLO DI PRESA IN CARICO	11
CAPITOLO 5 - ASPETTI DI <i>VALUE INVESTMENT</i> NELLA RIDEFINIZIONE DEL <i>PATIENT JOURNEY</i>	13
Il costo delle cardiomiopatie	13
CAPITOLO 6 - GOVERNANCE	16
CAPITOLO 7 - CONCLUSIONI	19
BIBLIOGRAFIA	21

PARTECIPANTI AL BOARD SCIENTIFICO

Franco Cecchi

Presidente AICARM (Associazione Italiana Cardiomiopatie)

Davide Croce

Università Carlo Cattaneo LIUC, Castellanza (VA)

Niccolò Maurizi

Membro Comitato Scientifico AICARM (Associazione Italiana Cardiomiopatie)

Giuseppe Limongelli

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Iacopo Olivotto

AOU Careggi, Firenze; Università di Firenze

Gianfranco Sinagra

Università degli Studi di Trieste; Presidente eletto SIC (Società Italiana di Cardiologia)

Per EDRA hanno contribuito

Ludovico Baldessin

Chief Business and Content Officer

Susanna Garofalo

Project Director

Rocco Ciracì

Editorial Project Manager

Lidia Adami

Editorial Project Manager

Daniele Bissacco

Medical writer



CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

La **cardiomiopatia ipertrofica** (*Hypertrophic Cardiomyopathy*, HCM) è la più frequente delle cardiomiopatie geneticamente determinate, con una prevalenza stimata dello 0,2% nella popolazione generale, corrispondente a circa una persona ogni 500. Il quadro clinico associato comprende uno spettro ampio di possibilità di presentazione: dal soggetto completamente asintomatico, in cui la malattia viene riscontrata occasionalmente, al paziente con sintomi conclamati limitanti le attività quotidiane (dispnea ed affaticabilità da sforzo, angina, palpitazioni, sincope/presincope) fino all'evento drammatico dell'arresto cardiaco e allo scompenso cardiaco.

Il presente documento rappresenta il risultato di un'ampia riflessione e del confronto tra diversi professionisti del settore sanitario coinvolti nella gestione di questa patologia, la quale, pur non essendo rara, **presenta sfide significative in termini di diagnosi e cura**, che possono compromettere la qualità della vita dei pazienti e l'accesso alle efficaci terapie disponibili.

Destinato a un ampio pubblico, il documento si rivolge principalmente a **medici specialisti** e non, come cardiologi, medici di medicina generale, genetisti e radiologi, oltre a specialisti in chirurgia e operatori sanitari che si occupano del *follow-up* dei pazienti affetti da HCM. Offrendo anche un'attenta e puntuale riflessione sulla gestione dei pazienti e dei loro percorsi di cura, il presente documento è rivolto anche ai **responsabili delle politiche sanitarie a livello regionale e nazionale, le società scientifiche, le associazioni di pazienti e l'industria farmaceutica**. Questa varietà di destinatari sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare e collaborativo, essenziale per affrontare in modo efficace le complessità della HCM.

La realizzazione di questo documento è motivata dalla necessità di rispondere a diversi bisogni insoddisfatti nella gestione della HCM, a livello

diagnostico, terapeutico e prognostico. Queste lacune possono comportare un impatto negativo sulla salute dei pazienti, rendendo difficile non solo la diagnosi, ma anche il monitoraggio e il trattamento adeguato.

L'obiettivo principale di questo elaborato è fornire quindi **indicazioni concrete per migliorare la gestione del paziente con HCM**, sviluppando un percorso di presa in carico che integri tutti i livelli del sistema sanitario. Verranno affrontate le sfide e i limiti dell'attuale modello di cura, al fine di creare, a partire dai bisogni concreti del paziente e del medico curante, una guida pratica e strategica capace di influenzare le politiche sanitarie e promuovere un modello di cura centrato sul paziente. La speranza è che, attraverso un'adeguata formazione e un impegno collaborativo, si possano migliorare significativamente le condizioni di vita dei pazienti affetti da HCM e delle loro famiglie, fornendo un supporto concreto e sostanziale nella gestione di questa complessa patologia.



CAPITOLO 2

LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA OSTRUTTIVA

CENNI DI FISIOPATOLOGIA

L'HCM è caratterizzata da un'ipertrofia ventricolare sinistra (*left ventricular hypertrophy*, LVH) inspiegabile, in assenza di condizioni che causano un carico di pressione sul ventricolo sinistro, come l'ipertensione sistemica o la stenosi aortica. La **cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva** (*Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*, HOCM) si sviluppa quando un insieme di fattori, tra cui l'ipertrofia a livello del setto basale, la posizione anteriore dei muscoli papillari e l'importante forza di contrazione ed il conseguente movimento anteriore sistolico della valvola mitrale, causano un'ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (*left ventricular outflow tract obstruction*, LVOTO). L'ostruzione del tratto di efflusso può essere presente a riposo o quando si compiono sforzi anche lievi e può variare da giorno a giorno e a seconda delle condizioni di volemia.

A livello cellulare, l'HCM è caratterizzata da alterazioni del sarcomero, l'unità funzionale contrattile delle cellule muscolari cardiache, associate ad ipertrofia dei cardiomiociti ed aree di fibrosi miocardica, laddove possono originarsi circuiti di rientro elettrico (associati ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari).

GENETICA

La HCM ereditaria è tipicamente causata da varianti nei geni che codificano per le proteine del sarcomero, seguendo un modello di ereditarietà autosomica dominante. Le varianti genetiche vengono classificate come patogene, probabilmente patogene o varianti di significato incerto. Le **proteine myosin-binding protein C (MYBPC3)** e **myosin heavy chain 7 (MYH7)** sono responsabili della maggior parte dei casi di HCM spiegati

geneticamente. I pazienti con HCM genotipo-negativo e fenotipo-positivo tendono ad avere un insorgere più tardivo della malattia, con una probabile eziologia poligenica.

DIAGNOSI

La maggior parte dei pazienti con HCM è asintomatica e infatti due sono gli scenari in cui la diagnosi viene di solito formulata: nel contesto dello screening familiare, raccomandato per i familiari di primo grado di tutti i pazienti affetti da cardiomiopatia, oppure casualmente durante una visita medica, sovente dal medico di medicina generale o dal medico dello sport che riscontrano un soffio patologico all'esame obiettivo.

Elettrocardiogramma (ECG). L'elettrocardiogramma, spesso il primo esame eseguito nei pazienti con sospetta patologia cardiaca, è facilmente accessibile e semplice da eseguire. Alcuni segni tipici di HCM all'ECG, come l'inversione profonda dell'onda T e i criteri di ipertrofia ventricolare sinistra, possono far sospettare una HCM, ma non sono da soli sufficienti per una diagnosi definitiva. Esistono diversi criteri elettrocardiografici per l'identificazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, ma la loro sensibilità è bassa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale ripetuto (Holter), generalmente su base annuale per identificare aritmie atriali e ventricolari, fattori prognostici importanti in questa patologia.

Ecocardiografia. L'ecocardiografia transtoracica (TTE) è l'esame centrale nel percorso diagnostico dell'HCM, perché permette di rilevare, caratterizzare e quantificare:

- l'ipertrofia ventricolare sinistra che usualmente interessa il setto interventricolare ed è asimmetrica ma può essere anche del setto, isolata alla base del setto, apicale ed assai raramente concentrica. L'ipertrofia asimmetrica del setto è definita da un rapporto tra lo spessore del setto e della parete laterale di almeno 1.5:1. La HCM ostruttiva si definisce per un LVOTO > 50 mmHg a riposo o durante manovre provocatorie (manovra di Valsalva), che andrebbero sempre eseguite durante TTE;
- l'insufficienza mitralica.

Inoltre la TTE consente di valutare la funzione diastolica e sistolica, con



metodiche sempre più sensibili, come l'imaging della deformazione miocardica con misurazione dello strain longitudinale globale (*global longitudinal strain*, GLS), efficace nel rilevare disfunzioni miocardiche precoci.

Tuttavia l'ecocardiografia bidimensionale presenta alcune limitazioni: nei pazienti con elevato indice di massa corporea o patologie respiratorie, la qualità delle immagini può essere scarsa, rendendo difficile la valutazione accurata della struttura cardiaca; lo spessore del setto può essere sovrastimato per via dell'inclusione di trabecole setto-marginali; l'apice cardiaco può essere visualizzato in modo incompleto, con il rischio di non identificare il fenotipo apicale della HCM.

Ecocardiografia transesofagea. È indicata nei pazienti con HOCM quando il meccanismo dell'ostruzione non è chiaro o per valutare l'apparato mitralico in vista di un eventuale intervento chirurgico di riduzione del setto

Ecocardiografia da sforzo. Nei pazienti i cui sintomi non sono proporzionati al grado di ostruzione rilevata a riposo, è indicata l'ecocardiografia da sforzo fisiologico (tapis roulant o cyclette), considerata un'indicazione di classe I. Un aumento del LVOT > 50 mmHg durante l'esercizio conferma la diagnosi di HOCM e rende il paziente candidabile a trattamenti per la riduzione dell'ostruzione.

Risonanza Magnetica Cardiaca. La risonanza magnetica cardiaca è attualmente la tecnica di imaging più sensibile per confermare la diagnosi di HCM e distinguerla da altre patologie simili (fenocopie). Grazie all'elevata risoluzione spaziale delle sequenze cine, la CMR consente una valutazione precisa dello spessore di parete, una rilevazione accurata del fenotipo apicale e degli aneurismi apicali (associati a un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa), nonché delle cripte e fessure miocardiche tipiche delle fasi iniziali della malattia nei portatori di varianti genetiche sarcomeriche.

Il fenotipo apicale può essere preceduto dalla perdita del normale assottigliamento apicale, con una relativa (e non assoluta) ipertrofia dell'apice nella fase subclinica: un segno sottile, ma sospetto.

Un ulteriore vantaggio della CMR è la caratterizzazione tissutale e la valutazione della fibrosi miocardica tramite l'imaging con gadolinio tardivo. I pattern caratteristici comprendono l'accumulo di gadolinio nella medio-mu-

rile del segmento più ipertrofico e un'evidente captazione a livello della giunzione tra il ventricolo destro e sinistro.

Biopsia endomiocardica. È raramente eseguita come strumento diagnostico istologico nella valutazione attuale dell'HCM, tuttavia la conferma tramite biopsia può essere appropriata in casi di incertezza diagnostica, quando si sospetta un fenocopia, o post-mortem in caso di morte cardiaca improvvisa.

FENOCOPIE

Diverse condizioni cardiache caratterizzate da ispessimento parietale possono imitare il fenotipo della HCM, rendendo necessaria una diagnosi accurata che integri l'anamnesi clinica con esami di laboratorio, tecniche di imaging multimodale, in particolare CMR e conferma genetica. Quadri clinico-strumentali che possono mimare la HCM con ipertrofia ventricolare sono nell'adulto l'ipertensione sistemica, la malattia di Anderson-Fabry, il cuore dell'atleta, l'amiloidosi cardiaca.

TRATTAMENTO

La gestione terapeutica del paziente affetto da HOCM, che si avvale di armi farmacologiche e chirurgiche, si esplica con differenti finalità: controllo dei sintomi, miglioramento della qualità della vita e della capacità di esercizio, trattamento delle complicanze che tipicamente intervengono nella storia naturale della malattia (i.e. scompenso cardiaco, aritmie), prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

I farmaci storicamente e più comunemente utilizzati sono i beta-bloccanti ed i calcio-antagonisti, che riducono la contrattilità cardiaca e la LVOTO, favorendo un miglior rilasciamento diastolico e migliorando la perfusione miocardica. Quando questi non sono sufficienti è possibile ricorrere ad un terzo tipo di farmaco, la *disopiramide*, che però presenta un profilo di tollerabilità subottimale.

In caso di persistenza di sintomi moderato-severi di LVOTO nonostante una terapia farmacologica ottimizzata, è indicato un trattamento invasivo finalizzato alla riduzione delle dimensioni del setto interventricolare con conseguente riduzione meccanica dell'ostruzione (miectomia chirurgica



associata a plastica mitralica o ablazione alcoolica), che richiede un'esperienza disponibile in Italia in pochi centri ad alta specializzazione.

Più recentemente l'armamentario terapeutico a nostra disposizione si è ampliato con l'introduzione del *mavacamten*, il primo inibitore selettivo e reversibile della miosina cardiaca, sviluppato per contrastare l'ipercontrattilità del miocardio, elemento chiave nella fisiopatologia della malattia. Negli studi clinici di fase 2 e 3 il farmaco, ben tollerato, ha dimostrato di controllare i sintomi, migliorare la qualità della vita, il compenso emodinamico e la capacità di esercizio nei pazienti sintomatici (classe NYHA > 1), con risultati paragonabili alla terapia invasiva di riduzione del setto ("miectomia"). Inoltre, in soggetti con ostruzione grave già candidati a intervento chirurgico, ha dimostrato di ridurre significativamente il bisogno di procedure, configurandosi come la prima alternativa non invasiva nei casi refrattari ai farmaci convenzionali.

La fibrillazione atriale è una complicanza frequente e va trattata secondo linee guida generali, con preferenza per beta-bloccanti e, se necessario, ablazione. L'anticoagulazione è raccomandata in tutti i pazienti, indipendentemente dal punteggio CHA₂DS₂-VA.

L'HCM espone il paziente al rischio di aritmie che possono causare un arresto cardiaco, l'evento più temibile e drammatico nella storia naturale della patologia, la cui incidenza è nettamente diminuita dopo l'introduzione del defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD). L'indicazione all'impianto è certa nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco o con evidenza di aritmie ventricolari sostenute non tollerate emodinamicamente (i.e. prevenzione secondaria) mentre, negli altri casi, dipende dalla "stratificazione" del rischio di morte cardiaca improvvisa, valutazione globale multiparametrica e dinamica nel tempo per individuare i soggetti il cui rischio aritmico giustifica l'impianto dell'ICD in prevenzione primaria. Il calcolatore *HCM RiskSCD score*, a partire da un set predefinito di variabili prognostiche raccolte durante la valutazione clinico-strumentale del paziente, stima il rischio di morte cardiaca improvvisa a 5 anni, nel tentativo di standardizzare e facilitare un processo decisionale complesso.

CAPITOLO 3

UNMET NEEDS ATTUALI NELLA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA OSTRUTTIVA

Nonostante i recenti progressi terapeutici, la gestione della HOCM è ancora caratterizzata da numerosi **bisogni clinici e organizzativi insoddisfatti** che compromettono l'efficacia del percorso di cura e l'equità nell'accesso alle innovazioni.

Uno dei principali ostacoli è rappresentato dalla **diagnosi tardiva o mancata**, spesso dovuta alla scarsa sensibilità degli operatori nel riconoscere precocemente i segni della malattia, anche in contesti sensibili come la medicina dello sport, la medicina generale o l'ambulatorio di ecocardiografia. Le cause di questo primo limite non possono esaurirsi esclusivamente nelle capacità diagnostiche degli operatori che, sebbene la maggior parte delle volte siano idonee, si scontrano con i limiti strutturali dei contesti in cui operano (mancanza di tempo, poca disponibilità di esami di secondo livello, scarso lavoro di equipe, ...). Questa criticità si riflette anche nella sottoutilizzazione del test genetico a 'cascata' dei familiari, causato probabilmente da una mancanza di cultura specifica o una difficoltà di accesso ai test genetici, spesso non disponibili o non interpretati adeguatamente in contesti periferici. Inoltre, si osserva una forte disomogeneità nell'organizzazione dell'assistenza, con pochi centri effettivamente in grado di offrire competenze multidisciplinari e accesso completo alle tecnologie diagnostiche avanzate, come l'imaging multimodale, o ai trattamenti innovativi come gli inibitori della miosina. Tali farmaci, sebbene promettenti, richiedono un *follow-up* rigoroso e continuo, reso difficile dalla frammentazione territoriale e dalla scarsità di centri accreditati con esperienza nella prescrizione e nel monitoraggio. Un ulteriore *unmet need* riguarda **l'accesso alle terapie interventistiche**, come la miectomia o l'ablazione settale, attualmente disponibili solo in pochissimi centri nazionali ad alta specializzazione, generando mobilità passiva e ritardi nella cura.



Sul piano clinico, anche se riconosciuta adeguatamente, emerge la **difficoltà di misurare proporzionalmente gli outcome più rilevanti** per i pazienti con HOCM: i tradizionali parametri clinici e quelli annoverati nei trials (come la riduzione del LVOTO o la sopravvivenza a 5 anni) possono non riflettere pienamente la qualità della vita percepita, la capacità funzionale residua o l'impatto psicologico e sociale della patologia. La mancanza di strumenti come i PROs (*Patient-Reported Outcomes*) specifici per HOCM e la conseguente quasi esclusiva attenzione a indicatori come la mortalità o le ospedalizzazioni, contribuiscono alla scotomizzazione del peso cronico e progressivo che la malattia impone a individui spesso giovani e in età attiva. L'assenza di registri nazionali strutturati limita la capacità di valutare e valorizzare gli effetti reali delle terapie sul vissuto dei pazienti. A questo si aggiunge un **panorama normativo e regolatorio frammentato**, in cui l'accesso alle terapie innovative è condizionato da disparità regionali e criteri eterogenei.

La HOCM, pur essendo una condizione cronica a bassa incidenza, presenta un elevato assorbimento di risorse e un impatto rilevante sulla produttività e sul benessere sociale, e richiede pertanto un cambio di paradigma: dalla gestione frammentata e reattiva a **un modello integrato, proattivo e centrato sulla persona**, basato su reti collaborative tra centri di riferimento e periferici, sulla condivisione dei dati, sulla formazione continua e su una governance nazionale capace di guidare in modo coerente l'adozione delle innovazioni e la misurazione dei risultati reali.

NECESSITÀ DI UN PERCORSO DI PRESA IN CARICO MULTI-STAKEHOLDER

La complessità clinica e organizzativa della HOCM impone la definizione urgente di un percorso strutturato di presa in carico multi-stakeholder, che coinvolga in modo sinergico tutti gli attori del sistema sanitario. Le esperienze cliniche hanno evidenziato come l'attuale frammentazione dei percorsi assistenziali ostacoli la diagnosi precoce, l'accesso omogeneo alle terapie innovative e il monitoraggio clinico a lungo termine. In tale contesto, è emersa con forza la **necessità di promuovere un modello integrato, che metta in rete i centri di riferimento con i centri periferici, i cardiologi sul territorio, le istituzioni regionali e nazionali, le società scientifiche e le associazioni dei pazienti**. Tale approccio col-

laborativo potrebbe garantire una continuità assistenziale solida e personalizzata, in cui i centri periferici gestiscono la quotidianità clinica del paziente, mentre i centri *hub* vengono coinvolti nelle decisioni critiche, come la diagnosi e la stratificazione del rischio, l'indicazione a interventi invasivi o la prescrizione di farmaci ad alta complessità. Inoltre, per assicurare l'equità territoriale, si potrebbe proporre l'introduzione di criteri minimi per l'accreditamento dei centri di expertise, integrati da sistemi di monitoraggio continuo e scambio informativo tra le strutture. La presenza di un servizio genetico interno, l'accesso all'imaging multimodale, un ambulatorio dedicato alle cardiomiopatie e un team multidisciplinare rappresentano requisiti fondamentali per i centri di riferimento.

Le associazioni di pazienti, a loro volta, potrebbero svolgere un ruolo chiave nella costruzione della reputazione dei centri, nella formazione dei caregiver e nella rappresentanza dei bisogni reali. In parallelo, è cruciale coinvolgere attivamente gli organi istituzionali territoriali, regionali e nazionali, per definire una governance chiara, sostenuta da un responsabile nazionale che coordini il processo e che garantisca la corretta applicazione delle linee guida e il monitoraggio di una loro reale ricaduta operativa. Un modello integrato in cui diversi specialisti e sovrastrutture operano in condivisione è un modello che ben si adatta alla complessità diagnostico-terapeutica della HOCM, e che pertanto debba essere il primo punto per massimizzare la gestione della patologia e dei pazienti in fase acuta e cronica.



CAPITOLO 4

INDICAZIONI ORGANIZZATIVE PER UN MODELLO DI PRESA IN CARICO

La realizzazione di un modello organizzativo efficace per la presa in carico dei pazienti affetti da HOCM richiede un approccio articolato e multidimensionale, volto a superare le sfide specifiche di questa complessa patologia. Uno degli aspetti fondamentali concerne la **diagnosi precoce**, un elemento cruciale, ma spesso ostacolato da difficoltà legate alla scarsa consapevolezza clinica e alla carenza di formazione tra medici di base e specialisti non esperti. Il riconoscimento tempestivo dei segnali clinici e l'implementazione di programmi di screening, soprattutto a livello familiare, rappresentano passi imprescindibili per intervenire prima che la malattia si manifesti in forme avanzate. In tale ottica, è indispensabile promuovere una cultura clinica diffusa che favorisca il sospetto diagnostico in molteplici contesti, dalla medicina dello sport all'ecocardiografia di base, garantendo così un accesso uniforme e capillare alle risorse diagnostiche su tutto il territorio.

Per rispondere alle esigenze assistenziali complesse della HOCM, l'organizzazione dei servizi deve basarsi su una **rete integrata e collaborativa**, nella quale i Centri *hub*, dotati di elevata specializzazione e autonomia diagnostica, operano in sinergia con i Centri *spoke*, che svolgono un ruolo di supporto territoriale. Questo modello a rete assicura la continuità delle cure, riduce le disomogeneità nell'accesso e favorisce la circolazione delle competenze attraverso protocolli condivisi e sistemi di monitoraggio congiunti. La comunicazione costante tra i diversi livelli della rete è essenziale per garantire un'assistenza coerente e adattata alle necessità del paziente durante tutte le fasi della malattia. In tale contesto, **la definizione chiara e rigorosa dei criteri per l'accreditamento dei Centri di riferimento è imprescindibile**. Questi criteri devono includere la capacità clinica comprovata, un ambulatorio cardiomiopatie con personale dedicato, collegamenti clinico-scientifici con altri centri nazionali ed internazionali e con le associa-

zioni di pazienti, un'adeguata dotazione diagnostica che comprenda genetica e imaging multimodale, competenze multidisciplinari consolidate, capacità di ricerca e formazione continua, nonché la disponibilità di percorsi operativi standardizzati. L'obiettivo è garantire che tali centri siano in grado di gestire efficacemente la patologia, evitando la dispersione di risorse e di *expertise* e valorizzando le strutture che dimostrano risultati concreti. Tuttavia, è altrettanto importante riconoscere il ruolo dei centri periferici che, pur non avendo piena autonomia, possono svolgere un ruolo significativo se integrati in una rete strutturata e supportati nel loro sviluppo professionale.

La presa in carico deve essere concepita come un processo integrato e multidisciplinare che coinvolga specialisti in cardiologia, genetica, radiologia, chirurgia e altre discipline specifiche. Solo attraverso un lavoro congiunto è possibile affrontare in modo completo gli aspetti clinici, terapeutici e psicosociali della malattia, assicurando una gestione personalizzata che tenga conto delle comorbidità, del rischio di eventi avversi e della qualità di vita del paziente. La **multidisciplinarietà** si traduce in una rivalutazione continua e dinamica del percorso terapeutico, con un'efficace coordinazione che rende possibile l'adozione tempestiva di interventi farmacologici, chirurgici o di supporto.

La **formazione** riveste un ruolo strategico e trasversale, poiché rappresenta la chiave per colmare le lacune conoscitive e per diffondere una cultura della cardiomiopatia ipertrofica che riconosca la complessità della patologia e l'importanza del lavoro multidisciplinare. È indispensabile che la formazione sia continua e rivolta a tutti i livelli dell'assistenza, dai medici di base ai centri specialistici, per migliorare la qualità della diagnosi, della gestione e del *follow-up*.

Infine, non può essere trascurato il ruolo delle **associazioni di pazienti**, che svolgono funzioni fondamentali di supporto, informazione, sostegno e sensibilizzazione dell'opinione pubblica e dei decisori politico-amministrativi, nonché di advocacy. Le associazioni promuovono l'empowerment del paziente, favorendo una maggiore consapevolezza della malattia e delle opzioni terapeutiche disponibili. Esse rappresentano inoltre un ponte tra pazienti, operatori sanitari e istituzioni, contribuendo attivamente alla definizione di percorsi assistenziali più inclusivi e aderenti ai bisogni reali. La loro collaborazione con le società scientifiche e con gli enti regolatori può facilitare lo sviluppo di registri clinici, la raccolta di dati sugli esiti di salute e la promozione di una gestione centrata sul paziente.



CAPITOLO 5

ASPETTI DI *VALUE INVESTMENT* NELLA RIDEFINIZIONE DEL *PATIENT JOURNEY*

IL COSTO DELLE CARDIOMIOPATIE

La HOCM comporta un **impatto economico rilevante**, determinato dall'elevato utilizzo di risorse sanitarie, dalla necessità di monitoraggio continuo, dalla gestione delle complicanze e dai costi delle terapie farmacologiche e interventistiche. Studi recenti condotti negli Stati Uniti e nel Regno Unito hanno dimostrato che i pazienti sintomatici con HOCM presentano tassi significativamente più alti di ospedalizzazioni, accessi al pronto soccorso, visite ambulatoriali e procedure diagnostiche rispetto alla popolazione generale, con un incremento dei costi che cresce con la gravità dei sintomi secondo la classificazione NYHA. In particolare, i costi aumentano in modo esponenziale nei pazienti in classe NYHA II-IV, soprattutto per la frequente necessità di interventi come la miectomia settale o l'ablazione alcolica. Oltre ai costi diretti legati alle procedure invasive, vanno considerati quelli per la terapia farmacologica cronica (beta-bloccanti, calcio-antagonisti, nuovi inibitori della miosina cardiaca), dispositivi impiantabili (defibrillatori, pacemaker), screening genetico e *follow-up* familiare, che contribuiscono ulteriormente al carico economico. L'impatto economico si estende anche agli aspetti indiretti, come la riduzione della qualità di vita, la perdita di produttività lavorativa e la necessità di supporto psicologico e sociale, soprattutto nei pazienti giovani o con forme familiari.

Gli aspetti di *Value Investment* nella ridefinizione del *patient journey* per la HOCM rappresentano quindi un elemento strategico imprescindibile per migliorare l'efficacia clinica e l'efficienza economica del sistema sanitario. L'elevato carico clinico, sociale ed economico si riflette non solo sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro caregiver, ma anche sui costi

sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Un decorso non ottimale della malattia conduce a frequenti ospedalizzazioni, spesso prolungate, e a un incremento delle risorse impiegate, con un impatto economico significativo legato sia ai costi diretti, come quelli per le cure ospedaliere e gli interventi invasivi, sia ai costi indiretti, quali la perdita di produttività e l'aumento del carico assistenziale. La progressione della malattia e il peggioramento della classe funzionale del paziente si associano a un aumento esponenziale dei costi sanitari, evidenziando come ogni stadio avanzato comporti una spesa maggiore per la gestione clinica e terapeutica.

Questo dato sottolinea la **rilevanza di un intervento precoce e mirato, che possa rallentare o prevenire l'aggravarsi della patologia**, riducendo così il ricorso a terapie invasive, spesso gravate da rischi clinici e da costi elevati. In quest'ottica, la **disponibilità di opzioni farmacologiche efficaci** che migliorino la classe funzionale del paziente e ritardino la progressione della malattia assume un'importanza strategica non solo dal punto di vista clinico, ma anche in termini di sostenibilità economica.

La ridefinizione del *patient journey*, quindi, deve integrare indicatori di processo ed esito che facilitino la valutazione del valore terapeutico in un'ottica di **value-based care**. Ciò significa adottare un modello di investimento che non si limiti a misurare i costi immediati, ma che consideri il guadagno in salute complessivo nel medio-lungo termine, includendo la riduzione degli accessi ospedalieri evitabili, la diminuzione delle complicanze e il miglioramento della qualità della vita. L'integrazione di dati *real-world* e la raccolta sistematica di *outcomes* clinici e di PROs sono strumenti fondamentali per monitorare l'efficacia delle strategie terapeutiche e per orientare le scelte organizzative e gestionali verso soluzioni sostenibili e di valore.

Un'adeguata misurazione del valore terapeutico deve inoltre tenere conto del peso economico dei miglioramenti nella qualità di vita, elemento spesso sottovalutato ma cruciale per comprendere l'impatto reale delle terapie sulla vita quotidiana dei pazienti e sulle risorse sociali impegnate nel loro supporto. Questo approccio consente di superare la tradizionale visione centrata esclusivamente sui parametri clinici e di adottare una prospettiva più ampia e integrata, capace di valorizzare gli aspetti qualitativi e quantitativi della cura.



Infine, la ridefinizione del *patient journey* in termini di *Value Investment* richiede un cambiamento culturale e gestionale, che coinvolga non solo i clinici e i centri specialistici, ma anche le istituzioni e le autorità sanitarie. Solo tramite un **allineamento strategico a livello nazionale e regionale** sarà possibile implementare percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) efficienti, con investimenti mirati che garantiscano l'accesso tempestivo alle terapie più innovative e la sostenibilità complessiva del sistema. Tale visione integrata rappresenta la chiave per un modello di cura che coniughi miglioramento clinico, qualità della vita e responsabilità economica, contribuendo a creare un sistema sanitario più equo, efficace e sostenibile nel lungo periodo.

CAPITOLO 6

GOVERNANCE

La gestione specialistica e l'ottimizzazione del percorso di cura per la HOCM in Italia devono necessariamente passare da iniziative strategiche e sinergiche culminanti nella produzione di un **documento di riferimento nazionale**. Questo elaborato, frutto di un esteso percorso di riflessione e confronto tra un'ampia gamma di *stakeholders*, richiederà momenti dedicati di confronto e sintesi. Clinici esperti, rappresentanti delle istituzioni, associazioni di pazienti e l'industria farmaceutica devono essere necessariamente impiegati nella stesura, definizione e attuazione del documento, in modo da proporre un sistema integrato di ottimizzazione a tutti i livelli della gestione del paziente: clinica, territoriale, regionale, nazionale. Il documento dovrebbe riportare in modo organico i risultati delle discussioni approfondite, formulare proposte di miglioramento concrete e fornire indicazioni chiare per il percorso di presa in carico del paziente con HOCM. Un pilastro fondamentale di tale documento sarà la **definizione di criteri oggettivi, trasparenti e condivisi per l'identificazione dei centri di riferimento specializzati, l'istituzione di protocolli operativi standardizzati che coprano dalla diagnosi precoce alla gestione a lungo termine, e la garanzia di una formazione specialistica adeguata per tutti i professionisti sanitari coinvolti**. L'ambizione è che questo documento agisca come una potente leva strategica, non solo per migliorare la pratica clinica, ma anche per influenzare attivamente le autorità regolatorie, come l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), promuovendo un riconoscimento più adeguato della HOCM come patologia che, pur non essendo formalmente classificata come rara, ne condivide appieno le caratteristiche genetiche, la complessità diagnostica e la necessità di un'expertise altamente specializzata e di un'organizzazione assistenziale dedicata. L'impegno congiunto di tutti gli attori è indispensabile per conferire a questo documento il massimo livello di accettazione e per assicu-



rarne l'efficacia nel guidare le politiche sanitarie future, garantendo una migliore allocazione delle risorse e un approccio più mirato.

Parallelamente alla formulazione di questa guida nazionale, un'attenzione particolare è dedicata **al suo riadattamento e alla sua contestualizzazione ai diversi contesti regionali**, riconoscendo le specificità e le autonomie delle singole realtà sanitarie. In questa fase un incontro con le realtà regionali dovrebbe essere cruciale per un concreto approfondimento di quelle che sono le possibilità e i limiti territoriali su cui il documento nazionale dovrebbe adattarsi. In altre parole, il confronto regionale ha una duplice valenza: da un lato, estendere e approfondire il dibattito a livello locale, coinvolgendo attivamente le diverse figure professionali e le realtà assistenziali presenti sul territorio; dall'altro, facilitare l'identificazione e la prioritizzazione di proposte migliorative che siano non solo efficaci ma anche sostenibili e attuabili nelle diverse realtà regionali. La finalità ultima è **superare le attuali disomogeneità nell'accesso alle terapie innovative**, spesso influenzate da percezioni difformi sulla rarità della malattia o sul numero di prescrittori/centri *hub* a livello locale. Il riadattamento regionale mira a **promuovere un'omogeneità essenziale nei percorsi di presa in carico** e a **garantire l'appropriatezza prescrittiva e terapeutica in tutto il Paese**, assicurando che i pazienti con HOCM ricevano le cure migliori indipendentemente dalla loro residenza. L'individuazione di centri di expertise a livello regionale, basata su criteri logici e trasparenti definiti nel documento nazionale, è vista come una via maestra per aumentare l'appropriatezza clinica e prescrittiva, ottimizzando al contempo le risorse e migliorando l'efficienza complessiva del sistema sanitario.

Infine, la traduzione di queste strategie e raccomandazioni in input formali e strutturati alle Regioni per la governance sanitaria costituisce il passaggio conclusivo e di fondamentale importanza per l'implementazione pratica. Il documento di riferimento nazionale, una volta validato e accettato da tutte le parti coinvolte, dovrà essere capace di fornire direttive puntuali e precise alle Regioni, fungendo da bussola per la pianificazione e la prioritizzazione degli investimenti nel settore sanitario. Questo processo include l'integrazione di analisi farmaco-economiche e dati epidemiologici concreti, elementi essenziali per la dimostrazione del valore dell'investimento in nuove terapie in termini di "guadagno in salute" per i pazienti e di sostenibilità per il SSN.

La partecipazione qualificata di esperti clinici che gestiscono direttamente queste patologie, e delle associazioni dei pazienti è un elemento imprescindibile e attivamente promosso, in linea con quanto già previsto dalle reti europee per le malattie rare. La loro presenza ai tavoli di programmazione regionali e ministeriali garantisce che le decisioni siano radicate non solo su evidenze scientifiche robuste e sulle migliori pratiche cliniche, ma anche e soprattutto sulle reali istanze, i bisogni e le priorità dei pazienti e delle loro famiglie. Questo approccio sinergico e basato sulla rigorousità metodologica conferisce un'aura di appropriatezza e sostenibilità che i decisori pubblici tendono a valorizzare particolarmente, comprendendo come un sistema più strutturato e basato sulle evidenze sia la chiave per un'assistenza sanitaria di qualità superiore e più efficiente per la cardiomiopatia ipertrofica e altre patologie complesse.



CAPITOLO 7

CONCLUSIONI

Le conclusioni emerse dalla riflessione sulla gestione della HOCM sottolineano **un'attuale frammentazione dei percorsi assistenziali che compromette l'efficacia delle cure e l'equità nell'accesso alle innovazioni**. La patologia, pur essendo cronica, assorbe notevoli risorse e impatta significativamente sulla qualità della vita e sulla produttività, richiedendo un cambio di paradigma verso un modello integrato e centrato sulla persona. La sintesi delle proposte si articola su diversi pilastri.

In primo luogo, la **produzione di un documento di riferimento nazionale** è vista come fondamentale per la definizione di criteri oggettivi e trasparenti per l'identificazione dei centri di riferimento specializzati, l'istituzione di protocolli operativi standardizzati dalla diagnosi precoce alla gestione a lungo termine, e la garanzia di una formazione specialistica adeguata. Tale documento, frutto di un esteso percorso di riflessione e confronto multi-stakeholders, è inteso come una potente leva strategica per sensibilizzare le autorità regolatorie, promuovendo un riconoscimento più adeguato della HOCM e una migliore allocazione delle risorse.

In secondo luogo, viene proposta l'**adozione di un percorso di presa in carico multi-stakeholder** che metta in rete i Centri *hub* altamente specializzati con i Centri *spoke* territoriali, i medici di medicina generale, le istituzioni e le associazioni dei pazienti, garantendo continuità assistenziale e equità territoriale attraverso criteri minimi di accreditamento e monitoraggio continuo. La necessità di una presa in carico integrata e multidisciplinare è ribadita per affrontare tutti gli aspetti della malattia, inclusi quelli psicosociali.

Infine, gli aspetti di *Value Investment* sono cruciali, con la ridefinizione del *patient journey* per includere indicatori di processo/esito che misurino il valore terapeutico in ottica di *value-based care*, considerando il guadagno

in salute e il miglioramento della qualità della vita, non solo la riduzione dei costi immediati.

Il piano d'azione futuro, in linea con queste proposte, prevede l'attuazione e la validazione del documento di riferimento nazionale. Sarà cruciale un attento riadattamento di questa guida ai contesti regionali specifici attraverso incontri dedicati che consentano un confronto concreto sulle possibilità e sui limiti territoriali. Questo confronto regionale avrà la duplice valenza di estendere il dibattito a livello locale e facilitare l'identificazione di proposte migliorative che siano non solo efficaci ma anche sostenibili e attuabili, superando le disomogeneità nell'accesso alle terapie innovative.

Successivamente, la **traduzione di queste strategie in input formali e strutturati alle Regioni per la governance sanitaria** sarà essenziale, fornendo direttive puntuali e precise per la pianificazione e la prioritizzazione degli investimenti nel settore. Questo processo dovrà integrare analisi farmaco-economiche e dati epidemiologici concreti, elementi fondamentali per dimostrare il valore dell'investimento in nuove terapie in termini di "guadagno in salute" per i pazienti e di sostenibilità per il SSN. La partecipazione qualificata di esperti clinici e delle associazioni dei pazienti ai tavoli di programmazione regionali e ministeriali è un elemento imprescindibile e attivamente promosso, in linea con le reti europee per le malattie rare, garantendo che le decisioni siano basate su evidenze scientifiche robuste, migliori pratiche cliniche e le reali istanze dei pazienti. Questo approccio sinergico, basato sulla rigorousità metodologica, mira a conferire appropriatezza e sostenibilità, elementi che i decisori pubblici tendono a valorizzare particolarmente, comprendendo come un sistema più strutturato e basato sulle evidenze sia la chiave per un'assistenza sanitaria di qualità superiore ed efficiente per la HOcm e altre patologie complesse.



BIBLIOGRAFIA

- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 1;79(4):372-389. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.002. PMID: 35086660.
- Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, Dearani JA, Epps KC, Evanovich L, Ferrari VA, Joglar JA, Khan SS, Kim JJ, Kittleson MM, Krittanawong C, Martinez MW, Mital S, Naidu SS, Saberi S, Semsarian C, Times S, Waldman CB; Peer Review Committee Members. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jun 4;149(23):e1239-e1311.
- Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*. 2019 Dec 16;9(12):878. doi: 10.3390/biom9120878. PMID: 31888115; PMCID: PMC6995589.
- Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):242-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22874472.
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):655-668. doi: 10.1056/NEJMra1710575. PMID: 30110588.
- Zhang Y, Adamo M, Zou C, Porcari A, Tomasoni D, Rossi M, Merlo M, Liu H, Wang J, Zhou P, Metra M, Sinagra G, Zhang J. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2024 Jun 1;25(6):399-419. doi: 10.2459/JCM.0000000000001616. Epub 2024 Apr 26. PMID: 38625835; PMCID: PMC11142653.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002 Mar 13;287(10):1308-20. doi: 10.1001/jama.287.10.1308. PMID: 11886323.
- Abbasi M, Ong KC, Newman DB, Dearani JA, Schaff HV, Geske JB. Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy: Many Faces. *J Am Soc Echocardiogr*. 2024 Jun;37(6):613-625. doi: 10.1016/j.echo.2024.02.010. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38428652.
- Patil D, Bhatt LK. Novel Therapeutic Avenues for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023 Nov;23(6):623-640. doi: 10.1007/s40256-023-00609-1. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37670168.
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1253-1267. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31321-6. Epub 2016 Nov 30. Er-

- ratum in: *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1194. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32534-X. PMID: 27912983.
- Weissler-Snir A, Crean A, Rakowski H. The role of imaging in the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(1):51-74. doi: 10.1586/14779072.2016.1113130. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26567960.
 - Pujades-Rodriguez M, Guttmann OP, Gonzalez-Izquierdo A, Duyx B, O'Mahony C, Elliott P, Hemingway H. Identifying unmet clinical need in hypertrophic cardiomyopathy using national electronic health records. *PLoS One*. 2018 Jan 11;13(1):e0191214. doi: 10.1371/journal.pone.0191214. PMID: 29324812; PMCID: PMC5764451.
 - Desai MY, Bonow RO. Cardiac myosin inhibition in hypertrophic cardiomyopathy: review of the evolving evidence base. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2025 Apr;23(4):153-163. doi: 10.1080/14779072.2025.2497847. Epub 2025 May 6. PMID: 40285342.
 - Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivotto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2023 Nov 21;44(44):4622-4633. doi: 10.1093/eurheartj/ehad637. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Jan 27;45(4):286. doi: 10.1093/eurheartj/ehad854. PMID: 37804245; PMCID: PMC10659958.
 - Hurst M, Zema C, Krause T, Sandler B, Lemmer T, Noon K, Alexander D, Osman F. Modified Delphi expert elicitation of the clinical and economic burden of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in England and Northern Ireland. *BMJ Open*. 2024 Dec 22;14(12):e080142. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080142. PMID: 39806583; PMCID: PMC11667302.
 - Desai NR, Sutton MB, Xie J, Fine JT, Gao W, Owens AT, Naidu SS. Clinical Outcomes, Resource Utilization, and Treatment Over the Disease Course of Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol*. 2023 Apr 1;192:16-23. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.12.030. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36709525.
 - Sawan MA, Prabakaran S, D'Souza M, Behbahani-Nejad O, Gold ME, Williams BR, Bilen O. A systematic review of present and future pharmaco-structural therapies for hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2024 Jan;47(1):e24207. doi: 10.1002/clc.24207. PMID: 38269637; PMCID: PMC10766000.
 - Reza N, Day SM, Owens AT. Patient-reported outcomes in clinical studies of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Sep-Oct;80:60-65. doi: 10.1016/j.pcad.2023.08.007. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37625609; PMCID: PMC10543561.

XXXXXX XXXXXX

Progetto realizzato
con il contributo incondizionante di

