

Governare la complessità del cambiamento: l'introduzione di una innovazione terapeutica per la SMA in due realtà regionali italiane

Elisabetta Trincherò, Monica Otto*

L'articolo presenta l'implementazione del percorso di gestione terapeutica di pazienti in trattamento con un farmaco per l'atrofia muscolare spinale (SMA) in due contesti regionali italiani, focalizzandosi sul ruolo delle reti multiprofessionali. Attraverso interviste a professionisti coinvolti nella gestione terapeutica presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino e l'Azienda Sanitaria Locale Città di Torino, oltre all'ASUR della Regione Marche, il lavoro evidenzia la complessità nell'introdurre innovazioni terapeutiche per malattie rare. Il contesto, le politiche di governo dell'assistenza farmaceutica, l'accesso ai farmaci e le sfide nell'assistenza ai pazienti SMA sono esaminati in dettaglio. Si descrive come il coinvolgimento multiprofessionale e l'organizzazione tra centri ospedalieri abbiano facilitato l'accesso al trattamento, pur rilevando sfide future legate alla formazione e alla gestione dei nuovi farmaci.

* Elisabetta Trincherò, SDA Bocconi Cergas.
Monica Otto, SDA Bocconi Cergas.

Parole chiave: malattie rare, Spinal Muscular Atrophy (SMA), gestione terapeutica, team multiprofessionali.

Managing the complexity of change: introducing a therapeutic innovation for SMA in two Italian Regions

The paper presents the implementation of the therapeutic management path of patients being treated with a drug for Spinal Muscular Atrophy (SMA) in two regional Italian contexts, focusing on the role of multi-professional networks. Through interviews with professionals involved in therapeutic management at the "Città della Salute e della Scienza" University Hospital in Turin, the "Città di Torino" Local Health Authority, and the Marche Region Health Service (ASUR), the work highlights the complexity of introducing therapeutic innovations for rare diseases. The context, pharmaceutical management policies, drug access, and challenges in providing care for SMA patients are examined in detail. It describes how multi-professional involvement and organization among hospital centers have facilitated the access to treatment while identifying future training challenges and new medication management.

S O M M A R I O

1. Introduzione
2. Contesto
3. Metodologia
4. Risultati
5. Discussione e conclusioni

Keywords: Rare diseases, Spinal Muscular Atrophy, Medication management, multi-disciplinary team.

Articolo sottomesso: 06/12/2023,
accettato: 15/03/2024

1. Introduzione

L'articolo descrive il processo di introduzione e implementazione della dispensazione di un nuovo farmaco (*risdiplam* – Evrysdi®), per una malattia rara, l'atrofia muscolare spinale (*Spinal Muscular Atrophy* – SMA). Esso presenta una situazione complessa reale che ha richiesto il coinvolgimento di una rete multiprofessionale a supporto del cambiamento organizzativo in due realtà regionali italiane. I contenuti di questo studio sono stati ricavati da fonti secondarie e da interviste condotte dagli autori con i protagonisti¹ chiave coinvolti nella gestione del processo di introduzione dell'innovazione terapeutica presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Città della Salute e della Scienza di Torino e l'Azienda Sanitaria Locale (ASL) Città di Torino e dell'ASUR della Regione Marche.

L'articolo presenta inizialmente un quadro generale del contesto di riferimento, a partire dalla malattia rara alla quale è destinato l'intervento organiz-

¹ Gli autori ringraziano tutte le persone che hanno contribuito alla realizzazione di questo caso studio. In particolare, per l'ASL Città di Torino e l'AOU Città della Salute, si ringrazia: Cinzia Boselli, Mara Burlando, Francesco Cattel, Paola Crosasso, Erica Ellena, Giulio Gadaleta, Giovanni La Valle, Tiziana Mongini, Carlo Picco, Viola Ranotti, Federica Ricci, Alessandra Somà, Cristina Tomasello, Guido Urbano, Giulia Valinotti, Liliana Vercelli. Per la Regione Marche si ringrazia: Andrea Caprodossi; Giulia Carlini; Michela Coccia; Emanuele Costantini; Roberta Ganzetti; Luigi Patregnani; Valentina Provenzano; Maria Chiara Romani; Chiara Rossi; Matteo Schiavoni; Matteo Sestili; Sabrina Siliquini. Gli autori infine ringraziano Alice Tarantola per il supporto operativo e Roche per il contributo non condizionato alla ricerca presentata in questo articolo.

zativo, per poi introdurre la metodologia dello studio con la presentazione dei centri di riferimento per la patologia e la sua diffusione epidemiologica nelle due realtà oggetto di indagine. Infine, si offre una panoramica dei modelli adottati e delle sfide future.

2. Contesto

In Europa, una malattia è considerata rara se colpisce non più di una persona su 2.000 nella popolazione. Queste patologie, pur essendo estremamente eterogenee, sono spesso invalidanti e progressive. La maggior parte di esse ha storicamente sofferto di una scarsità di conoscenze mediche e scientifiche, rendendo difficile la diagnosi, l'accesso a informazioni pertinenti e l'orientamento verso professionisti specializzati. Inoltre spesso non è ancora disponibile una cura efficace, ma solo alcuni trattamenti appropriati in grado di migliorare la qualità della vita delle persone affette. I pazienti affetti da queste malattie incontrano problemi nell'accesso alle cure sanitarie specifiche, al supporto psicologico e medico, all'integrazione sociale e all'autonomia. I sintomi comuni possono mascherare patologie rare sottostanti, causando diagnosi errate e ritardi nel trattamento, contribuendo al significativo disagio e sofferenza per i pazienti e le loro famiglie². Questi dati dimostrano le difficoltà che devono affrontare i pazienti e i loro familiari nell'ottenere un accertamento diagnostico e un'appropriatezza presa in carico medica e sociale (Morando *et al.*, 2017). Con specifico riferimento alla SMA, questa è una malattia genetica degenerativa tra le più invalidanti. Caratterizzata da debolezza

² <https://health.ec.europa.eu>.

muscolare progressiva e atrofia, richiede un approccio multidisciplinare per la gestione. Essa ha un'incidenza pari a circa un caso su 10.000 nati vivi (Ogino, Leonard, Rennert, & Wilson, 2002; Sugarman *et al.*, 2012), ma rappresenta la principale causa di morte congenita infantile (Miniño, Xu, & Kochanek, 2010) e la seconda più letale malattia autosomica recessiva dopo la fibrosi cistica (Ogino *et al.*, 2002). Essa colpisce sia i bambini che gli adulti, progredendo nel tempo e influenzando i movimenti, la respirazione, la deglutizione e la comunicazione. Le terapie attualmente disponibili (cfr. *infra* 2.2), pur migliorando la prognosi della SMA e offrendo nuove speranze ai pazienti, richiedono un approccio multidisciplinare per garantire un monitoraggio completo e una gestione tempestiva di tutti gli aspetti clinici, sanitari, organizzativi, riabilitativi e sociali correlati alla malattia. In sintesi, la SMA costituisce un onere clinico ed economico significativo per i pazienti, le loro famiglie e il Sistema Sanitario. Tuttavia, i recenti progressi nella ricerca farmaceutica stanno offrendo nuove opportunità di trattamento e miglioramento della qualità della vita per coloro che sono colpiti da questa condizione rara e debilitante. Dal punto di vista terapeutico, i trattamenti in grado di modificare la storia naturale della SMA approvati e disponibili in Italia sono: i) *nusinersen* (Spinraza®), approvato a maggio 2017, somministrabile in via intratecale (in setting ospedaliero)³; ii) *onasemnogene abeparvovec* (Zolgensma®), approvato

a marzo 2021, via di somministrazione endovenosa (in setting ospedaliero)⁴; iii) *risdiplam* (Evrysdi®), approvato a giugno 2021, somministrabile per via orale (a domicilio)⁵.

L'innovazione terapeutica di cui viene studiata l'implementazione è Evrysdi in quanto si tratta di una polvere per soluzione orale che, prima di essere dispensata, deve essere ricostituito da un farmacista. La dose giornaliera raccomandata è determinata dall'età e dal peso corporeo. Prima della pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* del prezzo e del regime di rimborsabilità del farmaco (avvenuta con la Determina AIFA del 26 gennaio 2022, pubblicata in G.U. il 7 febbraio 2022), l'impresa farmaceutica produttrice ha consentito l'accesso anticipato a livello regionale (sia in Piemonte che nelle Marche) al farmaco Evrysdi® all'interno di studi clinici, programmi di uso compassionevole o in Classe Cnn.

Il motivo per cui si ritiene interessante studiare tale innovazione terapeutica è il fatto che presuppone un cambiamento organizzativo e un approccio multidisciplinare e multi-istituzionale.

3. Metodologia

Secondo Gioia *et al.* (2013) e Yin (2013), il miglior modo per raccogliere dati su un fenomeno in esame è affrontarlo nel suo contesto di vita reale. Di conseguenza, si è deciso di condurre una ricerca esplorativa basata sullo studio di casi. Questi ultimi sono stati selezionati sulla base delle aspettative riguardo al loro contenuto informativo. In particolare, sono stati

³ Spinraza: riassunto delle caratteristiche del prodotto, disponibile al seguente link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004885_045426_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.

⁴ https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-03-13&atto.codiceRedazionale=21A01554&elenco30giorni=true.

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>.

individuati i casi della Città Metropolitana di Torino e dell'ASUR Marche, in quanto entrambe le realtà dimostrano attenzione e propensione a investire in soluzioni terapeutiche e organizzative per la presa in carico e gestione di pazienti affetti dalla patologia oggetto di studio (SMA). Inoltre, la Città Metropolitana di Torino consente di studiare un contesto chiamato ad affrontare la necessità di gestire una forte eterogeneità locale, bilanciandola con l'esigenza di un coerente approccio alla presa in carico del paziente. ASUR Marche, invece, permette di analizzare una struttura organizzativa semplice e al contempo consolidata.

I dati primari della ricerca sono stati raccolti attraverso interviste semi-strutturate agli attori chiave dei casi selezionati e mirate a esplorare approfonditamente il fenomeno in esame. In particolare, sono stati intervistati i direttori e alcuni loro collaboratori delle unità di neurologia, neuropsichiatria infantile e farmacia ospedaliera delle aziende individuate. Seguendo Eisenhardt e Graebner (2007), sono anche state considerate fonti di dati secondari per limitare potenziali pregiudizi e garantire una migliore comprensione del fenomeno e, pertanto, sono state esaminate informazioni provenienti da rapporti e documenti tecnici delle due realtà regionali indagate. Tra marzo e giugno 2023 sono state condotte 14 interviste semi-strutturate nelle aziende sanitarie della Regione Piemonte e 12 interviste semi-strutturate nelle aziende sanitarie della Regione Marche. Durante le interviste, sono state raccolte informazioni sul processo decisionale di introduzione del nuovo farmaco, sul modello adottato per la sua gestione e

sulle sfide future. Ciascuna intervista della durata di circa un'ora attraverso l'uso della piattaforma Microsoft Teams è stata condotta da un ricercatore ed è stata registrata e trascritta integralmente. Secondo Eisedt e Bourgeois (1988), l'autore che ha guidato l'intervista ha verificato i dati e condiviso le sue idee iniziali; per mantenere un punto di vista di alto livello, come indicato da Gioia *et al.* (2013), almeno un altro ricercatore ha esaminato criticamente le osservazioni. La griglia che ha guidato le interviste semi-strutturate comprendeva le seguenti domande:

- 1) Qual è la struttura del sistema sanitario di riferimento?
- 2) Quale modello per la gestione dell'innovazione terapeutica è stato adottato? In particolare:
 - Quali sono i centri di diagnosi e prescrizione?
 - Come avviene l'allestimento e la distribuzione del farmaco?
 - Quali professionisti sanitari sono coinvolti nella gestione dell'innovazione terapeutica?
 - Come avviene il coordinamento e monitoraggio?
 - Come viene garantita l'attività di formazione e consulenza al paziente/caregiver?
 - Quali sono le principali sfide interne ed esterne del prossimo futuro che potrebbero impattare sul modello organizzativo adottato?

4. Risultati

Si presentano i risultati dello studio, a partire dal caso della Città Metropolitana di Torino e, a seguire, l'ASUR Marche.

4.1. Il caso della Città Metropolitana di Torino

4.1.1. Il Sistema Sanitario della Regione Piemonte

Il Sistema Sanitario della Regione Piemonte si caratterizza per la sua ampia rete ospedaliera, composta da 18 aziende sanitarie, tra cui 12 Aziende Sanitarie Locali (ASL), tre Aziende Ospedaliere (AO) e tre Aziende Ospedaliere Universitarie (AOU). Le politiche regionali per la gestione dell'assistenza farmaceutica si basano su un approccio accentrato che include la centralizzazione degli acquisti, gestita da una Società di Committenza della Regione Piemonte (SCR – Piemonte SpA) e l'istituzione di un Pronto Soccorso Regionale (PHT), integrato da prontuari specifici delle singole aziende sanitarie (PTA). La Regione Piemonte registra una speranza di vita alla nascita di 80,1 anni per gli uomini e 84,8 anni per le donne (dati Istat del 2022), risultando tra i più elevati a livello regionale in Italia (media nazionale: 79,6 per uomini e 84,4 per donne). L'indice di vecchiaia, calcolato come il rapporto tra il numero di persone ultrasessantacinquenni e la popolazione tra 0 e 14 anni, si attesta al 219,9%, superando di circa 35 punti

percentuali la media nazionale, ferma al 185%. Attualmente, la popolazione ultrasessantacinquenne conta 1.116.681 individui (dati del 2022, post-censimento). Alcuni dati relativi al Sistema Sanitario Regionale della Regione Piemonte sono riportati nella Tab. 1. Per quanto concerne la Città Metropolitana di Torino, le due principali strutture di riferimento sono l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e l'ASL Città di Torino. La prima, fondata nel 2012, comprende quattro presidi ospedalieri: l'Ospedale Molinette, il Centro Traumatologico Ortopedico (CTO), l'Ospedale Infantile Regina Margherita e l'Ospedale Sant'Anna. Con un corpo dipendente totale di 9.500 professionisti, si configura come un polo altamente specializzato che adotta un approccio multidisciplinare all'assistenza sanitaria. La seconda, istituita nel 2017 attraverso la fusione delle ASL TO1 e ASL TO2, conta 5.958 dipendenti e si compone di quattro strutture ospedaliere: l'Ospedale San Giovanni Bosco, l'Ospedale Maria Vittoria-Amedeo di Savoia, l'Ospedale Martini e l'Ospedale Oftalmico. Essa "svolge la funzione pubblica di tutela e promozione della salute degli individui e della collettività, attraverso attività di promozione, preven-

Tab. 1 – Alcuni dati del SSR della Regione Piemonte (2022)

Medici di Medicina Generale	2.946
Pediatri Libera Scelta	397
Incidenza spesa sanitaria pubblica sul PIL (al netto mobilità)	7,2% (Italia= 7,6%)
Spesa acquisti diretti di farmaci (Tetto: 7,95% su FSN)	903 milioni (9,86% su FSR)
Spesa farmaceutica convenzionata (Tetto = 7% su FSN)	518 milioni (5,66% su FSR)
Popolazione Regione Piemonte	4.234.634
Popolazione Area di Torino	886.837

Fonte: Dati Ministero della Salute (2022); ISTAT (2022); Monitoraggio AIFA (2022)

zione e cura degli stati di malattia e di recupero della salute, al fine di mantenere il più alto livello di qualità della vita dei cittadini. I suoi servizi si estendono anche alle diverse strutture del territorio di competenza quali RSA, servizi ADI e ambulatori territoriali”⁶. Le due aziende forniscono assistenza non solo ai 886.837 residenti nell’area della Città Metropolitana di Torino, ma anche ai cittadini provenienti da tutto il Piemonte e oltre. I centri di riferimento per la SMA nella Regione Piemonte includono il Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita e il Presidio Ospedaliero Molinette dell’AOU Città della Salute e della Scienza di Torino che dal 2018, è riconosciuto come centro di riferimento della Rete Europea per le Malattie Rare Neuromuscolari (EURO-NMD). Con la determina n. Prot. 00016412 del 02/05/2022, la Regione Piemonte ha stabilito che il primo ciclo di terapia, sia per farmaci orali che sottocutanei, debba essere a carico del centro prescrittore, coprendo un periodo di 15-30 giorni in conformità con la confezione del prodotto stesso. I cicli terapeutici successivi sono gestiti dall’ASL di residenza del paziente. I dettagli epidemiologici sulla SMA nella Regione Piemonte sono riportati in Tab. 2.

⁶ <https://www.aslcittaditorino.it/strutture-sanitarie/>.

4.1.2 Il modello adottato nella Città Metropolitana di Torino per la gestione dell’innovazione terapeutica

Individuazione dei centri di diagnosi e prescrizione. Le diagnosi di SMA vengono effettuate presso l’Ospedale Regina Margherita per i pazienti pediatrici e presso l’Ospedale San Giovanni Battista Molinette per i pazienti adulti. Entrambe le strutture afferiscono all’AOU Città della Salute di Torino. In particolare, per la pediatria esiste una collaborazione attiva con la rete materno-infantile della Regione in modo da diagnosticare il prima possibile la malattia nei neonati. Considerata la significativa invalidità causata dalla SMA, è richiesto il lavoro di un team multidisciplinare di medici e farmacisti per far fronte alle necessità del paziente e garantire una corretta gestione della patologia. Spesso sono necessarie anche collaborazioni extra-aziendali, specialmente per l’area genetica. Dopo la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del 7 febbraio 2022, l’AOU è stata designata come unico centro prescrittore per l’intera Regione Piemonte, responsabile del processo di acquisto, preparazione e fornitura del primo ciclo di terapia del farmaco Evrysdi® per tutti i pazienti piemontesi.

Individuazione dei centri di allestimento e distribuzione. Per la dispensazione dei successivi cicli terapeutici nella

Tab. 2 – L’epidemiologia della SMA in Regione Piemonte

	Tasso %	Stima puntuale
Pazienti prevalenti (N)	≈ 2 casi/100.000 abitanti	86
Pazienti incidenti per anno (N)	≈ 1 caso/10.000 nati	3
Pazienti totali annui		89

Fonte: ISTAT, 2022

Città Metropolitana di Torino, il compito è stato affidato alla Farmacia Ospedaliera Maria Vittoria dell'ASL Città di Torino. Dopo la ricezione del piano terapeutico, i farmacisti dell'Ospedale Maria Vittoria si occupano dell'acquisto, della preparazione e della consegna del farmaco direttamente ai pazienti, distribuendolo, tramite corriere, anche agli altri ospedali afferenti all'ASL Città di Torino. È stata introdotta la possibilità di consegna a domicilio tramite volontari di organizzazioni come il Corpo Italiano di Soccorso dell'Ordine di Malta e la Croce Rossa Italiana. Questa collaborazione tra le due aziende AOU Città della Salute e ASL Città di Torino ha reso possibile un'efficace gestione del farmaco, promuovendo una sinergia tra i farmacisti e i clinici prescrittori.

Processo decisionale. Le decisioni sono state assunte in modo centralizzato, insistendo su una consapevolezza diffusa non solo delle procedure, ma del razionale sottostante le stesse, creando così consenso, sostegno e legami di fiducia che potrebbero potenzialmente essere generatori di una rete diffusa su tutto il territorio regionale. In questo modello, l'inserimento del farmacista ospedaliero nel team multidisciplinare ha consentito un supporto non solo clinico, ma anche strategico attraverso la gestione della spesa e programmazione del budget svolgendo una valutazione preliminare per garantire la continuità terapeutica e intrattenendo rapporti con la centrale di committenza regionale per l'approvvigionamento del farmaco. La programmazione finanziaria si è basata sui dati dei protocolli di uso compassionevole e della sperimentazione clinica. La scelta di centralizzare gli acquisti si è basata su

criteri di efficienza, mentre la decisione di provvedere alla distribuzione del farmaco in più sedi è stata guidata dal desiderio di garantire una cura più vicina ai pazienti critici. Anche la consegna a domicilio è stata implementata per agevolare il percorso terapeutico dei pazienti, garantendo la corretta conservazione del farmaco. Per la prescrizione e la gestione di questioni organizzative clinici e farmacisti mantengono un contatto regolare.

Coordinamento e monitoraggio. Grazie a Evrysdi®, i clinici intervistati hanno riportato di avere stretto relazioni più forti con la farmacia ospedaliera responsabile della gestione del farmaco. I farmacisti ospedalieri hanno coordinato la distribuzione del farmaco in tutta la Regione, collaborando attivamente con il centro di riferimento SMA, migliorando l'assistenza al paziente. Sono previsti incontri settimanali per aggiornamenti, approfondimenti scientifici e revisione dei piani di cura dei pazienti. Il focus è sempre sul paziente, rispettando i suoi tempi e bisogni. L'organizzazione è solida e reattiva all'innovazione grazie alla collaborazione e alla disponibilità tra i vari nodi del sistema. Nel primo ciclo di terapia, diversi professionisti lavorano in sinergia: il clinico prescrittore, i farmacisti della distribuzione diretta che gestiscono l'ordine, i farmacisti del laboratorio di galenica per l'allestimento e gli amministrativi che avvisano il paziente dell'arrivo del farmaco. Dal secondo ciclo, sono coinvolti i farmacisti dell'ASL. Prima della dispensazione della prima dose, le farmacie delle ASL vengono allertate per organizzare le dosi successive. La maggior parte dei pazienti comunica direttamente con le farmacie via e-mail per

pianificare i ritiri mensili prima della fine del farmaco. Questo deriva dalla formazione dei pazienti e dei loro caregiver, che li rende autonomi e consapevoli nell'affrontare la patologia. La gestione coinvolge vari attori fino alla consegna del farmaco al paziente. È necessario un buon coordinamento tra clinici, farmacisti e amministrativi, considerando che il processo richiede una settimana o più dalla prescrizione al ritiro del farmaco. L'esperienza è stata un banco di prova organizzativo, ma la collaborazione tra i vari attori ha reso tutto efficiente da subito. La fase di preparazione viene pianificata, raggruppando le prescrizioni settimanali. Le procedure tecniche di preparazione sono dettagliate e basate sulle norme di buona preparazione dei medicinali. Per garantire la tracciabilità, si utilizza una scheda che contiene informazioni sul paziente, il lotto di farmaco utilizzato e altre informazioni essenziali. È fondamentale tenere traccia di ogni passaggio del percorso terapeutico. La distribuzione dei cicli terapeutici successivi coinvolge un piano organizzato per la presa in carico del paziente e la consegna del farmaco a domicilio. La collaborazione con organizzazioni come la Croce Rossa Italiana e il Corpo Italiano di Soccorso dell'Ordine di Malta garantisce una consegna puntuale e organizzata, facilitando così i pazienti e i loro caregiver. Dopo aver affrontato con successo le sfide iniziali legate alla formazione e all'organizzazione, l'efficacia dell'intero sistema si riflette nell'assenza di lamentele da parte dei pazienti e nella puntualità delle consegne. La consapevolezza e la conoscenza delle procedure da parte di tutti gli attori coinvolti sono fondamentali per il funzionamento ottimale del sistema.

Sfide future. Sfide future coinvolgono lo sviluppo del ruolo del farmacista clinico, l'introduzione di questionari di valutazione della qualità del servizio e l'implementazione di tele counseling per migliorare l'assistenza e la comunicazione con i pazienti. L'arrivo di nuovi farmaci richiederà una specializzazione dei farmacisti per gestire farmaci innovativi ad alto costo.

4.2. Il caso dell'ASUR Marche

4.2.1 Il Sistema Sanitario della Regione Marche

Nel 2022, quando è stato introdotto il nuovo farmaco oggetto di studio, il Servizio Sanitario della Regione Marche era caratterizzato dalla presenza di un'ASUR (Azienda Sanitaria Unica Regionale), due Aziende Ospedaliere (l'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord e l'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona e un IRCCS pubblico (INRCA – Istituto Nazionale di Riposo e Cura degli Anziani). L'ASUR, con sede ad Ancona, è stata istituita nel 2003 dalla fusione dell'ex Azienda U.S.L. 7 di Ancona con altre dodici Aziende U.S.L. L'ASUR era suddivisa in cinque Aree Vaste Territoriali (cfr. Tab. 3). La regione ha optato per politiche di assistenza farmaceutica centralizzate, introducendo una Stazione Unica Appaltante della Regione Marche (SUAM) e un Prontuario Terapeutico Regionale (PTOR) vincolante per l'ASUR, le AO e l'INRCA. Questo prontuario viene regolarmente aggiornato dalla Commissione Regionale per l'appropriatezza terapeutica (CRAT). L'ASUR Marche copre un'area territoriale di 9.401,4 chilometri quadrati, corrispondente al 3,2% del territorio

Tab. 3 – Alcuni dati del SSR della Regione Marche (2022)

Medici di Medicina Generale	1.083
Pediatratri Libera Scelta	172
Incidenza spesa sanitaria pubblica sul PIL (al netto mobilità)	7,9% Italia= 7,6%
Spesa acquisti diretti di farmaci ASUR (Tetto: 7,65% su FSN)	363,3 milioni (11,4% su FSR)
Spesa farmaceutica convenzionata (Tetto: 7% su FSN)	198 milioni (6,2% su FSR)

Fonte: Dati Ministero della Salute (2022); ISTAT (2022); Monitoraggio AIFA (2022)

nazionale, caratterizzata da una varietà di forme geologiche. Al 01/01/2021, la popolazione servita ammontava a 1.501.406 individui, sparsi in 227 Comuni e 13 Distretti, con una densità media di 162 persone per chilometro quadrato⁷. La popolazione per Area Vasta e classe di età è riportata in Tab. 4. Nella regione delle Marche, i dati dell'Istat del 2020 indicano che la speranza di vita alla nascita è di 80,8 anni per gli uomini e di 85,1 anni per le donne, cifre che posizionano la regione tra quelle con i valori più elevati in Italia. Questi numeri superano la media nazionale, che è di 79,6 anni per gli uomini e 84,4 anni per le donne. L'indice di vecchiaia,

⁷ Piano Integrato di Attività e Organizzazione 2022-2024.

calcolato come il rapporto tra gli ultrasessantacinquenni e la popolazione tra 0 e 14 anni, è del 208%, superiore di 25 punti percentuali rispetto alla media nazionale, che si attesta al 185%. Gli ultrasessantacinquenni attualmente costituiscono il 25,39% della popolazione residente, leggermente superiore alla media nazionale del 23,4%. Nel corso del 2021, come avviene da oltre vent'anni, si è registrato un saldo naturale negativo nei primi otto mesi dell'anno, pari a -7.670 unità. Questo rappresenta un aumento di 706 rispetto allo stesso periodo del 2020, in gran parte attribuibile all'Emergenza Sanitaria Covid-19. I centri che, al momento dell'introduzione del nuovo farmaco, si occupavano dei pazienti SMA nella

Tab. 4 – Popolazione per Area Vasta e classe di età della Regione Marche (2021)

Aree Vaste	Popolazione al 01-01-2021	Classi di età						
		< 1 anno	1-4 anni	5-14 anni	15-44 anni	45-64 anni	65-74 anni	>74 anni
AV1 Pesaro	354.139	2.187	32.067	10.042	113.617	109.353	41.486	45.387
AV2 Ancona	477.137	2.934	42.622	13.308	151.159	145.432	57.064	64.618
AV3 Macerata	295.307	1.983	25.865	8.634	94.789	88.067	35.547	40.442
AV4 Fermo	170.248	1.080	14.447	4.674	54.746	51.607	20.729	22.965
AV5 Ascoli Piceno	204.575	1.242	16.915	5.439	65.033	62.913	25.109	27.924
Totale	1.501.406	9.426	131.916	42.097	479.344	457.372	179.935	201.316

Fonte: Piano Integrato di Attività e Organizzazione 2022-2024

Regione Marche erano la Clinica Neurologica e la Neuropsichiatria Infantile dell’Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona e il Centro Clinico NeMO (NeuroMuscular Omnicenter) di Ancona, specializzato nella ricerca, diagnosi e trattamento delle malattie neuromuscolari sia negli adulti che nei bambini. I dati epidemiologici sulla SMA nella Regione Marche sono presentati nella Tab. 5.

4.2.2 Il modello adottato nella Regione Marche per la gestione dell’innovazione terapeutica

Individuazione dei centri di diagnosi e prescrizione. In seguito alla pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* del 7 febbraio 2022, la Commissione di appropriatezza terapeutica, seguendo il regolamento regionale, ha esaminato la sua inclusione nel prontuario regionale e individuato i centri prescrittori valutando il dossier presentato dall’azienda farmaceutica. Il 2 marzo 2022, è stata quindi emessa una nota circolare regionale che ha stabilito i centri prescrittori che si dovessero assumere la responsabilità del primo ciclo di terapia con Evrysdi®. I centri prescrittori devono garantire un’adeguata presa in carico globale del paziente, gestendo le aspettative e instaurando un’efficace alleanza terapeutica, spesso supportati dai farmacisti come ulteriore verifica al momento della prescrizione. La rivalutazione dei pazienti

non è legata esclusivamente al momento della prescrizione del farmaco Evrysdi®, che richiede particolare attenzione poiché l’assunzione avviene a domicilio. Si offre anche un sostegno alle famiglie per gestire l’assunzione del farmaco, identificando gli orari ottimali e assicurando la gestione di vacanze e viaggi.

Individuazione dei centri di allestimento e distribuzione. La nota del 2 marzo 2022 ha inoltre identificato la farmacia dell’Ospedale Carlo Urbani di Jesi come l’unico centro regionale di preparazione del farmaco a partire dalla seconda somministrazione. La farmacia dell’Ospedale Carlo Urbani di Jesi si occupa dunque dell’allestimento del farmaco e il tracciamento delle tempistiche effettive della prescrizione, coordinando il processo e garantendo la consegna alle farmacie ospedaliere di prossimità del paziente attraverso corrieri specializzati. Ogni dettaglio viene attentamente monitorato per garantire la continuità terapeutica, come la gestione dei tempi di preparazione e la catena del freddo durante il trasporto del farmaco dal centro allestitore al centro distributore fino al domicilio del paziente.

Modalità di gestione della mobilità extraregionale. La gestione della mobilità dei pazienti all’interno della regio-

Tab. 5 – L’epidemiologia SMA in Regione Marche

	Tasso %	Stima puntuale
Pazienti prevalenti (N)	2 casi/100.000 abitanti	30
Pazienti incidenti per anno (N)	1 caso/10.000 nati	1
Pazienti totali annui		31

Fonte: ISTAT, 2022

ne e al di fuori di essa avviene tramite il file F. Questo processo è allineato con la prassi di rendicontazione per tutti gli altri farmaci della distribuzione diretta. Dopo la prima somministrazione del primo ciclo terapeutico, che è sempre gestita dal centro prescrittore, la responsabilità per la gestione del farmaco per i pazienti in mobilità intraregionale passa all'ASUR (al momento dell'introduzione dell'innovazione). Al contrario, per i pazienti in mobilità extraregionale, la gestione passa alla farmacia dell'ASL di residenza del paziente.

Processo decisionale. Il processo decisionale appare diffuso e inclusivo dei diversi portatori di interesse presenti su tutto il territorio, creando in questo modo un percorso condiviso e comune in quelle che poi sono diventate realtà aziendali autonome. La semplificazione del processo per favorire il paziente fragile ha ottenuto soddisfazione sia dai clinici sia dai pazienti e dai loro caregiver. L'accentramento della preparazione del farmaco è stato valutato positivamente sia dai farmacisti sia clinici per la standardizzazione e la qualità del prodotto. La procedura è stata dettagliatamente condivisa e valutata con il coinvolgimento delle farmacie del territorio prima della sua ufficializzazione. Prima di arrivare a questa decisione, si sono valutate diverse opzioni di organizzazione del processo operativo, tra cui l'accentramento della preparazione del farmaco seguita dalla consegna alle farmacie territoriali o direttamente ai pazienti. Il processo decisionale ha coinvolto varie prospettive, favorendo l'accentramento per garantire un migliore rapporto clinico-farmacista e migliorare l'aderenza del paziente.

Coordinamento e monitoraggio. Si punta a implementare un diario terapeutico per migliorare l'aderenza alla terapia, oltre a introdurre un questionario di *customer satisfaction*. Questi strumenti possono aumentare la consapevolezza del paziente e del caregiver sulla terapia domiciliare. Si lavora anche su un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la SMA, coinvolgendo tutti gli attori della presa in carico per favorire il percorso dei pazienti. La collaborazione multiprofessionale e l'implementazione di strumenti come il diario terapeutico e il PDTA mirano a migliorare l'assistenza ai pazienti con patologie rare come la SMA. La cooperazione tra i centri prescrittori, le farmacie ospedaliere e territoriali, e i caregiver gioca un ruolo fondamentale nell'assicurare che i pazienti ricevano il farmaco e siano supportati adeguatamente nel corretto utilizzo e monitoraggio della terapia con Evrysdi®.

Formazione e consulenza. I farmacisti offrono una formazione completa, specialmente durante la fase iniziale quando i pazienti potrebbero sentirsi disorientati o incerti riguardo alle procedure di prescrizione e ai punti di raccolta del farmaco.

Sfide future. Le sfide future includono la riforma del Servizio Sanitario Regionale delle Marche, che ha trasformato le cinque Aree Vaste in cinque Aziende Sanitarie Territoriali (AST), richiedendo maggiore coordinamento tra le direzioni generali e avrà un impatto sull'attribuzione dei costi.

Una visione d'insieme dei due modelli di gestione dell'innovazione terapeutica adottati nelle due realtà regionali è fornita in Tab. 6.

Tab. 6 – Visione d’insieme degli approcci dei due casi oggetto di studio

	Modello di Gestione dell’Innovazione Terapeutica nella Città Metropolitana di Torino	Modello di Gestione dell’Innovazione Terapeutica nell’ASUR Marche
Centri di diagnosi e prescrizione	AOU Città della Salute di Torino	AOU Ospedali Riuniti di Ancona
Allestimento del farmaco	Farmacia Ospedaliera Maria Vittoria dell’ASL Città di Torino	Farmacia dell’Ospedale Carlo Urbani di Jesi
Distribuzione	Distribuzione diretta presso le farmacie ospedaliere di prossimità Consegna a domicilio tramite il Corpo Italiano di Soccorso dell’Ordine di Malta e la Croce Rossa Italiana.	Distribuzione diretta presso le farmacie ospedaliere di prossimità
Professionisti coinvolti	Team multidisciplinare con medici e farmacisti	Team multidisciplinare con medici e farmacisti
Coordinamento e monitoraggio	Incontri settimanali per aggiornamenti e revisione dei piani di cura.	Implementazione di strumenti come il diario terapeutico e il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
Formazione e consulenza	I farmacisti coadiuvano i clinici nella formazione al paziente e al caregiver per renderli autonomi nella gestione della patologia	I farmacisti coadiuvano i clinici nella formazione ai pazienti e caregiver per la gestione della terapia
Sfide future	<ul style="list-style-type: none"> – Sviluppo del ruolo del farmacista clinico – Introduzione di questionari di valutazione della qualità del servizio. – Implementazione di tele counseling per migliorare l’assistenza e la comunicazione con i pazienti. – Specializzazione dei farmacisti per gestire farmaci innovativi ad alto costo. 	<ul style="list-style-type: none"> – Riforma del SSR delle Marche, che ha trasformato le cinque Aree Vaste in cinque Aziende Sanitarie Territoriali. – Implementazione di strumenti come il diario terapeutico e il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per migliorare l’assistenza ai pazienti.

5. Discussione e conclusioni

Lo studio esamina il processo di introduzione e implementazione della gestione di un nuovo farmaco ad alto costo per il trattamento dell’atrofia muscolare spinale (SMA), una malattia rara degenerativa, in due realtà regionali italiane: la Regione Piemonte e la Regione Marche. Le due realtà regionali, Piemonte e Marche, differiscono nella struttura del sistema sanitario e nelle strategie di gestione dell’assistenza farmaceutica. In entrambe le realtà regionali analizzate, il processo decisionale e la gestione del farmaco coinvolgono sia i clinici che i farmacisti ospedalieri, con una

collaborazione stretta e sinergica tra questi attori chiave. Entrambi i casi mostrano un approccio integrato e coordinato tra centri prescrittori, farmacie ospedaliere e territoriali, e altri attori coinvolti per garantire una gestione efficace e una continuità terapeutica ottimale per i pazienti affetti da SMA. Il modello adottato nella Città Metropolitana di Torino si concentra sulla centralizzazione degli acquisti e sulla distribuzione multi-presidio, facilitando la consegna a domicilio attraverso organizzazioni come la Croce Rossa Italiana e il Corpo Italiano di Soccorso dell’Ordine di Malta. Nel caso delle Marche, si

ha una gestione centralizzata con un laboratorio galenico regionale designato. La gestione multidisciplinare dei pazienti SMA coinvolge sia centri specializzati che la collaborazione con reti di servizi e strutture territoriali, garantendo un approccio completo alla cura del paziente. La comunicazione regolare tra i vari attori, compresi clinici, farmacisti e pazienti stessi, risulta cruciale per il successo e l'efficienza del processo.

Le realtà oggetto di studio hanno dimostrato sia caratteristiche affini che profonde differenze, inevitabili in contesti così diversi. La realtà marchigiana è infatti caratterizzata da una struttura organizzativa semplice e al contempo consolidata, mentre quella piemontese da una forte eterogeneità locale da bilanciare con l'esigenza di un coerente approccio alla presa in carico del paziente. Entrambe hanno dimostrato attenzione e propensione a investire in soluzioni terapeutiche e organizzative che si sono rivelate paziente-centriche e multidisciplinari, seppur mosse – in origine – da driver diversi. La spinta alla semplificazione, la garanzia del rapporto clinico-farmacista e l'aderenza alla terapia dei pazienti, per quanto concerne le Marche. L'esigenza di garantire la continuità a fronte di una novità terapeutica, attraverso soluzioni efficienti e sostenibili, per le realtà piemontesi.

Pertanto, lo studio dei due casi dimostra come entrambe le realtà analizzate si siano trovate, da un lato, a dover affrontare sfide comuni, legate alla gestione di una patologia rara, e, dall'altro lato, a poter accedere a un nuovo trattamento terapeutico. Un'opportunità colta e declinata, dal punto di vista operativo e organizzativo, in modo differente, la cui analisi consen-

te di tracciare alcune riflessioni utili a identificare le sfide e le opportunità future, non solo per i contesti locali analizzati, ma per tutto il contesto nazionale.

In sintesi, si può affermare come il coinvolgimento multiprofessionale e l'organizzazione tra i diversi presidi ospedalieri abbia facilitato l'implementazione del farmaco, pur rilevando sfide future legate alla formazione e alla gestione dei nuovi farmaci. Le sfide identificate includono lo sviluppo del ruolo del farmacista clinico e l'implementazione di strumenti di valutazione multidimensionale del servizio. Rispetto a quest'ultimo punto, dallo studio dei casi emerge la necessità di sviluppare sistemi e strumenti di monitoraggio, misura e valutazione dell'impatto prodotto del servizio erogato, assumendo diverse prospettive (o dimensioni): quella dell'organizzazione, del paziente e dei diversi professionisti sanitari coinvolti nella gestione della patologia (clinici/prescrittori e farmacisti *in primis*). Al contempo, le esperienze regionali studiate possono far riflettere sull'opportunità e la rilevanza di investire in strumenti e processi volti a migliorare l'assistenza e la comunicazione con i pazienti (per esempio, il *tele-counseling* o l'adozione di registri terapeutici digitali). Si può anche prevedere una crescente necessità di specializzazione dei farmacisti per gestire farmaci ad alto assorbimento di risorse. In sintesi, l'articolo evidenzia l'importanza della collaborazione multiprofessionale e dell'integrazione tra clinici e farmacisti nel processo di introduzione e quindi gestione di farmaci per malattie rare, fornendo dettagli approfonditi sui modelli adottati e sulle sfide future affrontate dalle realtà regionali coinvolte.

BIBLIOGRAFIA

- Chabanon A., Seferian A.M., Daron A., Péréon Y., Cances C., Vuillerot C., *et al.* (2018). Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One*, 13, e0201004. DOI: 10.1371/journal.pone.0201004.
- D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., Bertini E. (2011). Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.*, Nov 2, 6, 71. DOI: 10.1186/1750-1172-6-71.
- Eisenhardt K.M., & Graebner M.E. (2007). Theory Building From Cases: Opportunities And Challenges. *Academy of Management Journal*, 50(1): 25-32. DOI: 10.5465/amj.2007.24160888.
- Eisenhardt K. M., & Bourgeois L. J. (1988). Politics of strategic decision making in high-velocity environments: Toward a midrange theory. *Academy of Management Journal*, 31(4): 737-770. DOI: 10.2307/256337.
- Farrar M.A., Park S.B., Vucic S., Carey K.A., Turner B.J., Gillingwater T.H. *et al.* (2017). Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*, 81: 355-68. DOI: 10.1002/ana.24864.
- Gioia D.A., Corley K.G., & Hamilton A.L. (2013). Seeking qualitative rigor in inductive research: notes on the Gioia methodology. *Organisational Research Methods*, 16(1): 15-31.
- Kolb S.J., Kissel J.T. (2015). Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*, 33: 831-46. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
- Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., Wirth B., Montes J., Main M. *et al.* (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, 28: 103-15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- Miniño A.M., Xu J., Kochanek K.D. (2010). Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep.*, Dec, 59(2): 1-52.
- Morando V., Ferrara L., Tozzi V.D. (2017). Position paper sulla presa in carico delle malattie rare e ultrarare in Italia: generalizzazioni a partire dal caso paradigmatico delle malattie da accumulo lisosomiale. *Mecosan*, 102: 7-31.
- Ogino S., Leonard D.G., Rennert H., Ewens W.J., Wilson R.B. (2002). Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet.*, Jul 15, 110(4): 301-7. DOI: 10.1002/ajmg.10425.
- Piano Integrato di Attività e Organizzazione 2022-2024 dell'ASUR Marche.
- Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H., Akmaev V.R., Zhou Z., Rohlfes E.M., Flynn K., Hendrickson B.C., Scholl T., Sirko-Osadsa D.A., Allitto B.A. (2012). Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.*, Jan, 20(1): 27-32. DOI: 10.1038/ejhg.2011.134.
- Tizzano E.F., Finkel R.S. (2017). Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscular Disorders*, 27: 883-9. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.05.011.
- Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S., Schroth M., Simonds A., Wong B. *et al.* (2007). Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol*, 22: 1027-49. DOI: 10.1177/0883073807305788.
- Yin R.K. (2013). *Case Study Research Design and Methods*, 3rd Ed. Los Angeles: Sage.