

Digital SPeP

Supplemento di Sanità Pubblica e Privata,
Rivista di diritto e organizzazione sociale e sanitaria

direzione: Fabio Roversi-Monaco, Carlo Bottari, Davide Croce

Dalla viva esperienza del lavoro organizzativo, il meglio delle pratiche adottate dai manager della sanità pubblica. L'inserto digitale si distingue per trattare, da un lato, argomenti rilevanti per la comunità dei direttori strategici di aziende e agenzie, e dall'altro, approfondimenti scientifici nell'ambito economico-organizzativo in sanità. Grazie al peculiare schema editoriale digitale, la rivista Digital SPeP è in grado di affrontare prontamente i temi più urgenti e attuali, beneficiando della dinamicità della redazione e dello zelo del comitato scientifico.

Sommario

- 3** **Budget impact analysis of letermovir as a prophylaxis against cytomegalovirus disease among kidney transplant recipients in Italy**
F. De Nardo, D. Croce, M. Ferraresso, P.A. Grossi, E. Croce, F. Convenga, M. Jootun, A. Beyer
- 16** **Oltre la cura: il settore sanitario di fronte alla sfida climatica**
F. Convenga, E. Croce, G. Boscagli, L.F.M. Stucchi, M. Morlotti, G. Peschi, B. Mazzei, F. Rolli
- 21** **L'arte di dirigere in sanità: tra vincoli e visione**
F. Convenga, E. Croce, F. Rolli, T. Leggieri, L.F.M. Stucchi, B. Mazzei, G. Boscagli, M. Morlotti, A. Malingher

Digital SPeP

Supplemento di Sanità Pubblica e Privata Rivista di diritto e organizzazione sociale e sanitaria

Direttore responsabile

Manlio Maggioli

Direttori

Fabio Roversi Monaco

Professore emerito di Diritto amministrativo nell'Università di Bologna

Carlo Bottari

Professore ordinario di Diritto costituzionale nell'Università di Bologna

Davide Croce

Presidente CREMS Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale, Castellanza

Comitato scientifico

Mario Bertolissi – Professore ordinario di Diritto costituzionale nell'Università di Padova

Tommaso Bonetti – Professore associato di Diritto amministrativo nell'Università di Bologna

Carlo Bottari – Professore ordinario di Diritto costituzionale nell'Università di Bologna

Marzio Branca – Consigliere di Stato a riposo

Giuseppe Caia – Professore ordinario di Diritto amministrativo nell'Università di Bologna

Luigi Carbone – Presidente di sezione del Consiglio di Stato

Guido Carpani – Direttore generale FOFI, Federazione Ordini Farmacisti Italiani

Sabino Cassese – Giudice emerito della Corte costituzionale

Fabio Cintioli – Professore ordinario di Diritto amministrativo nell'Università San Pio V di Roma

Edoardo Croce – Docente presso CREMS Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale

Paco D'Onofrio – Docente nell'Università di Bologna

Rosario Ferrara – Professore ordinario di Diritto amministrativo nell'Università di Torino

Carlo Emanuele Gallo – Professore ordinario di Diritto amministrativo nell'Università di Torino

Ranieri Guerra – Docente presso CREMS Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale

Giuseppe Morbidelli – Professore ordinario di Diritto amministrativo nella Sapienza – Università di Roma

Roberto Nania – Professore ordinario di Istituzioni di diritto pubblico nella Sapienza – Università di Roma

Francesco Pegreff – Università di Enna

Alessandra Pioggia – Professore ordinario di Diritto amministrativo nell'Università di Perugia

Andrea Pisaneschi – Professore ordinario di Diritto costituzionale nell'Università di Siena

Antonio Saitta – Professore ordinario di Diritto costituzionale nell'Università di Messina

Maria Alessandra Sandulli – Professore ordinario di Diritto amministrativo nell'Università di Roma tre

Alceste Santuari – Professore associato di Diritto dell'economia nell'Università di Bologna

Franco G. Scoca – Professore emerito di Diritto amministrativo nella Sapienza – Università di Roma

Ernesto Sticchi Damiani – Professore emerito di Diritto amministrativo nell'Università di Lecce

Mario Luigi Torsello – Presidente di sezione del Consiglio di Stato

Rosaria Trizzino – Presidente di sezione TAR Toscana

Claudia Tubertini – Professore associato di Diritto amministrativo nell'Università di Bologna

Redazione

Veronica Alovisei, Beatrice Bertarini, Antonio Carastro, Claudia Corbetta (caporedattore), Paolo De Angelis, Francesco De Nardo, Luca Dimasi, Federico Laus, Carolina Magli, Guido Franchi Scarselli, Boris Vitiello

Per invii di proposte di articoli:

Redazione Maggioli Editore – Via del Carpino, 8 – 47822 Santarcangelo di Romagna (RN);
tel. 0541.628411 – fax 0541.622778; e-mail: editore@maggioli.it

SPISA – Scuola di Specializzazione in Studi sull'Amministrazione Pubblica dell'Università di Bologna
Via Belmeloro, 10 – 40126 Bologna; tel. 051.2094050 – fax 051.2094060

Digital SPeP

Supplemento di Sanità Pubblica e Privata Rivista di diritto e organizzazione sociale e sanitaria

Redazione Maggioli Editore

Via del Carpino, 8 – 47822 Santarcangelo di Romagna (RN)
tel. 0541.628411 – fax 0541.622778

Amministrazione e diffusione

Maggioli Editore

Via del Carpino, 8 – 47822 Santarcangelo di Romagna (RN)
tel. 0541.628111 – fax 0541.622100
Maggioli Editore è un marchio Maggioli Spa

Servizio Clienti

tel. 0541.628200 – fax 0541.622595
e-mail: abbonamenti.riviste@maggioli.it
www.periodicimaggioli.it

Pubblicità

MAGGIOLI ADV

Concessionaria di pubblicità per Maggioli Spa
Via del Carpino, 8 – 47822 Santarcangelo di Romagna (RN)
tel. 0541.628736 – 8272 – fax 0541.624887
e-mail: maggioliadv@maggioli.it
www.maggioliadv.it

Filiali

Milano – Via F. Albani, 21 – 20149 Milano

tel. 02.48545811 – fax 02.48517108

Bologna – Piazza VIII Agosto, Galleria del Pincio, 1
40126 Bologna

tel. 051.229439 – 228676 – fax 051.262036

Roma – Piazza delle Muse, 8 – 00197 Roma

tel. 06.5896600 – fax 06.5882342

Bruxelles (Belgium) – Avenue d'Auderghem, 68
1040 Bruxelles

tel. +32 27422821 – international@maggioli.it

Maggioli Spa

Azienda con Sistema di Gestione Qualità
certificato ISO 9001:2015
Iscritta al registro operatori della comunicazione

Progetto grafico Niki Caragiulo

Registrazione Presso il Tribunale di Rimini
del 5 dicembre 1980 al n. 189/80

Tutti i diritti riservati

È vietata la riproduzione, anche parziale, del materiale
pubblicato senza l'autorizzazione dell'Editore.

Le opinioni espresse negli articoli appartengono ai singoli
autori, dei quali si rispetta la libertà di giudizio, lasciandoli
responsabili dei loro scritti.

Gli autori garantiscono la paternità dei contenuti inviati
all'Editore manlevando quest'ultimo da ogni eventuale
richiesta di risarcimento danni proveniente da terzi che
dovessero rivendicare diritti su tali contenuti.

Stampa Maggioli Spa – Santarcangelo di Romagna (RN)



Budget impact analysis of letermovir as a prophylaxis against cytomegalovirus disease among kidney transplant recipients in Italy

F. De Nardo^{1,2}, D. Croce^{1,2}, M. Ferraresso³, P.A. Grossi⁴, E. Croce², F. Convenga^{1,2}, M. Jootun⁵, A. Beyer⁶

Introduzione

L'infezione da citomegalovirus (CMV) rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto renale. L'incidenza è particolarmente elevata nel sottogruppo di individui CMV-sieronegativi che ricevono un organo da un donatore CMV-sieropositivo. Tale categoria rappresenta circa il 20% di tutti i riceventi di trapianto renale.

Letermovir è attualmente il farmaco indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da CMV nei riceventi adulti sieropositivi [R+] di trapianto allogeneico di cellule staminali emopoietiche e nei pazienti sottoposti a trapianto renale con *mismatch* sierologico per CMV (D+/R-), come stabilito dalla Commissione Europea nel 2023 (European Commission, 2023). L'alternativa terapeutica al farmaco in esame è rappresentata dal *valganciclovir* (VGCV), identificato come *Standard of Care* (SoC), come evidenziato dallo studio europeo condotto da Grossi *et al.* (2022).

Nella pratica clinica esiste una seconda strategia di intervento, nota come terapia "*pre-emptive*" (PET), che sostituisce la profilassi e viene attuata al mo-

mento della rilevazione effettiva di viremia da CMV. Tuttavia, nell'ambito della presente analisi, la terapia *pre-emptive* non è stata considerata tra le alternative terapeutiche. Tale decisione è stata motivata da due fattori principali: i) essa non presenta natura profilattica (come da indicazione registrata di *letermovir*), e ii) comporta sfide logistiche difficilmente gestibili nei centri ad alto volume, poiché richiede visite settimanali presso il centro trapianti, generando notevoli disagi per i pazienti che provengono da località remote.

La presente analisi di impatto sul *budget* si concentra sulla prevenzione dell'infezione da CMV nei pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a trapianto renale, con particolare riferimento alla combinazione donatore CMV sieropositivo/ricevente CMV sieronegativo (D+/R+) (Limaye *et al.*, 2013).

È stata condotta una *Budget Impact Analysis* (BIA) adottando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), al fine di valutare il costo incrementale derivante dall'adozione di una strategia di profilassi con *letermovir*.

Metodologia dell'analisi

Specifiche del modello

L'analisi adotta un orizzonte temporale di tre anni e si colloca nella prospettiva del SSN, considerando i costi complessivi associati alla profilassi, alla gestione della leucopenia/neutropenia (LN) e agli eventi clinici correlati a tali condizioni. Il modello è stato strutturato per differenziare gli *outcome* attribuibili al *setting* ospedaliero da quelli afferenti

all'assistenza specialistica ambulatoriale, prendendo in considerazione esclusivamente i costi sanitari diretti. L'orizzonte temporale scelto consente di cogliere gli effetti a breve-medio termine della LN, nonché i potenziali costi associati alle complicanze e alla gestione della LN stessa.

L'analisi condotta è un'analisi di impatto sul *budget* realizzata in conformità agli *standard* interna-

¹ CREMS Research Center in Health and Social Economics and Management

² LIUC - Università Carlo Cattaneo

³ Policlinico di Milano Ospedale Maggiore | Fondazione IRCCS Ca' Granda

⁴ ASST Sette Laghi

⁵ MSD (UK) Limited, London, UK

⁶ Merck & Co., Inc., Rahway, NJ 07065 USA



zionali delineati da Sullivan *et al.* (2014) e simula lo studio clinico di fase 3 condotto da Limaye *et al.* (2023). La simulazione dei costi associati agli eventi post-trapianto nei pazienti con combinazione sierologica D+/R- consiste nella somma delle seguenti categorie di intervento (su base annua):

- a) profilassi;
- b) leucopenia/neutropenia e relativi costi associati;
- c) eventi infettivi, inclusi CMV DNAemia, infezione da citomegalovirus clinicamente significativa (csCMVi), malattia da CMV, infezioni opportunistiche (escluso CMV) e G-CSF;
- d) eventi severi, inclusi i) rigetto d'organo e ii) perdita dell'organo trapiantato.

Si sottolinea come il mantenimento di una condizione di assenza di leucopenia/neutropenia (LNF – *Leukopenia/Neutropenia Free* o *Leukopenia Free*) sia associato a esiti clinici più favorevoli.

I relativi fattori di probabilità e le fonti di riferimento sono dettagliati di seguito.

Tabella 1 – Fattori di probabilità di LN e LNF per principio attivo. Fonte: Limaye *et al.*, 2023

Principio attivo	LN	LNF
<i>letermovir</i>	26%	74%
<i>valganciclovir</i>	64%	36%

Per precauzione metodologica, si è assunto che i costi associati agli eventi clinici risultino omogenei per entrambe le opzioni terapeutiche, *valganciclovir* e *letermovir*. La BIA è stata sviluppata come

differenza tra due scenari (assenza vs. presenza di utilizzo di *letermovir*) e include i costi relativi alla leucopenia/neutropenia, definiti come segue:

- a) leucopenia, se presente come evento avverso oppure in presenza di una conta totale di globuli bianchi (WBC, *White Blood Cell count*) ≤ 3.500 cellule/ μ L;
- b) neutropenia, se identificata come evento avverso oppure in presenza di una conta assoluta dei neutrofili (ANC, *Absolute Neutrophil Count*) ≤ 1.000 cellule/ μ L.

Il modello considera i costi clinici diretti in regime di ricovero (*inpatient*) e ambulatoriale (*outpatient*), e include un'analisi di scenario, fornendo così una visione completa delle implicazioni economiche e cliniche derivanti dall'integrazione di *letermovir* nei piani sanitari, in aggiunta all'attuale *standard of care* rappresentato da *valganciclovir* (VGCV). È importante sottolineare che la struttura del modello è stata guidata dalle raccomandazioni della *Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force*, al fine di garantirne la chiarezza espositiva e la piena leggibilità.

Il modello prevede due scenari distinti:

- senza *letermovir* (Scenario 1): in tale contesto, i pazienti ricevono esclusivamente la profilassi con *valganciclovir* (VGCV);
- con *letermovir* (Scenario 2): nello scenario di mercato proposto, in cui *letermovir* è disponibile, si ipotizza che una determinata percentuale di pazienti riceva *letermovir*, mentre la restante parte continui a essere trattata con VGCV.

Il *framework* della simulazione dei due scenari è illustrato in Figura 1.

Figura 1 – Rappresentazione grafica dei due scenari (con e senza *letermovir*). Elaborazione a cura degli autori

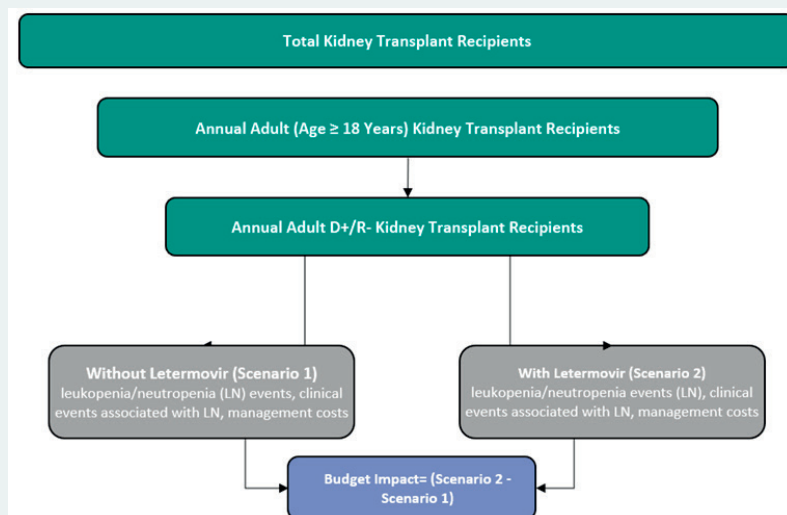



Tabella 2 – Scenario 1: Distribuzione percentuale e valore assoluto dei pazienti eleggibili

SCENARIO 1	Valore Percentuale		Valore Assoluto	
Anno	<i>letermovir</i>	<i>valganciclovir</i>	<i>Popolazione letermovir</i>	<i>Popolazione valganciclovir</i>
2025	0%	100%	0	138
2026	0%	100%	0	142
2027	0%	100%	0	147

Le evidenze disponibili in letteratura suggeriscono che, sebbene i pazienti con combinazione sierologica D+/R- siano considerati ad alto rischio di sviluppare un'infezione da CMV, non tutti ricevono una profilassi antivirale. Alcuni centri adottano una strategia *pre-emptive*, che prevede il monitoraggio settimanale della DNAemia per rilevare precocemente l'eventuale replicazione del CMV e intervenire tempestivamente con un trattamento farmacologico, al fine di prevenire l'evoluzione verso la malattia conclamata. Pertanto, si stima che nel corso degli anni 1, 2 e 3, circa l'80%, 82% e 85% dei pazienti D+/R- riceveranno presumibilmente la profilassi (Grossi *et al.*, 2022).

Popolazione e quota di mercato

La popolazione eleggibile per l'analisi è costituita da adulti sottoposti a trapianto renale con *match* sierologico per CMV D+/R-, coerentemente con i criteri di inclusione del *trial clinico MK-8228-002*. Il numero stimato di pazienti sottoposti a trapianto renale è pari a 2.048 (2.043 secondo il Report del Centro Nazionale Trapianti del 2021; 2.033 secondo il Report del 2022), di cui il 96% è rappresentato da adulti e l'8,8% da pazienti con *match* sierologico per CMV D+/R-. Sulla base delle evidenze dell'*European survey* di Grossi *et al.* (2022), si assume che l'80%, 82% e 85% di questi pazienti, a seconda del periodo considerato in questo mo-

dello, riceveranno una profilassi nei tre anni successivi al trapianto; nella pratica clinica, tuttavia, l'orizzonte di osservazione si concentra generalmente su un arco temporale di un anno.

Nello scenario attuale (fino al termine del terzo anno, ossia il 2025), *letermovir* non è incluso (0%) tra le opzioni terapeutiche disponibili. Si assume pertanto che tutti i pazienti eleggibili alla profilassi ricevano *valganciclovir* (VGCV) (100%). Di conseguenza, il valore assoluto della popolazione eleggibile è stimato in 138 individui nel 2025; 142 nel 2026; 147 nel 2027, come dettagliato nella Tabella 2.

Nello scenario di mercato proposto (Scenario 2) si prevede un incremento graduale dell'utilizzo di *letermovir*: 15% nel 2025, 25% nel 2026 e 40% nel 2027. La Tabella 3 riporta i valori percentuali dei pazienti trattati con ciascun farmaco e il valore assoluto della popolazione eleggibile.

Considerando la popolazione eleggibile, la Tabella 4 riporta il numero assoluto di pazienti trattati con entrambi i farmaci. Il totale cumulativo per il periodo 2025-2027 ammonta a 116 pazienti sottoposti a profilassi con *letermovir*.

Secondo il modello, si stima che in Italia il nuovo trattamento venga somministrato a 21 pazienti nel primo anno, 36 nel secondo e 59 nel terzo, per un totale di 116 pazienti trattati con *letermovir* nel periodo considerato.

Tabella 3 – Scenario 2: Distribuzione percentuale e valore assoluto dei pazienti eleggibili

SCENARIO 2	Valore Percentuale		Valore Assoluto	
Anno	<i>letermovir</i>	<i>valganciclovir</i>	<i>Popolazione letermovir</i>	<i>Popolazione valganciclovir</i>
2025	15%	85%	20,7 ~ 21	117,3 ~ 117
2026	25%	75%	35,6 ~ 36	106,4 ~ 106
2027	40%	60%	58,8 ~ 59	88,2 ~ 88

**Tabella 4 – Previsione dati trapianti di rene in Italia, anni 2025-2026-2027**

Input	2025	2026	2027	Fonte
Totale trapianti di rene in Italia	2.048	2.048	2.048	Centro Nazionale Trapianti
Percentuale di adulti nel totale	96%	96%	96%	Centro Nazionale Trapianti
Percentuale di adulti D+/R- nel totale	8,8%	8,8%	8,8%	epi GITMO 2022
Percentuale di adulti D+/R- nel totale che sono avviati alla profilassi	80%	82%	85%	Grossi <i>et al.</i> 2022

Comparator/strategie di trattamento

In linea con il *trial* clinico MK8228-002 pubblicato nel 2023 (Limaye *et al.*, 2023), il modello assume che i pazienti ricevano una dose giornaliera di 480 mg di *letermovir*, ridotta a 240 mg se combinato con ciclosporina (22% del campione), per una durata di 28 settimane, seguendo lo schema terapeutico adottato dai partecipanti allo studio. Nel braccio di trattamento con *letermovir*, ai pazienti sono state somministrate due capsule o compresse da 400 mg di *aciclovir* ogni 12 ore, come misura preventiva contro le infezioni da *Herpes Simplex Virus* (HSV) e *Varicella Zoster Virus* (VZV).

Il farmaco *comparator*, *valganciclovir*, somministrato per via orale alla dose di 900 mg, agisce anch'esso come agente anti-HSV e anti-VZV. Pertanto, non si è reso necessario l'uso concomitante di *aciclovir* nei pazienti trattati con *valganciclovir*. Quest'ultimo è considerato lo *Standard of Care* (SoC), come confermato da una recente pubblicazione di una *European survey* (Grossi *et al.*, 2022).

La durata media della profilassi è risultata pari a 176,2 giorni per *letermovir* e 160,6 giorni per *valganciclovir*.

Budget impact analysis**Costi del trattamento farmacologico nei due scenari**

Il modello di profilassi per il CMV assume che tutti i pazienti trattati con *letermovir* ricevano il farmaco per una durata di 28 settimane, con una dose orale giornaliera di 480 mg (o 240 mg in associazione con ciclosporina). Tale regime terapeutico riflette quanto adottato da tutti i partecipanti (ad eccezione di cinque soggetti) nello studio cardine (Limaye *et al.*, 2023).

Nello Scenario 2, ai pazienti sono state somministrate capsule o compresse di *aciclovir* 400 mg ogni 12 ore come misura preventiva contro *Herpes Simplex Virus* e *Varicella Zoster Virus*. Il *VGCV* è stato somministrato per via orale nella dose di 900 mg. Per i pazienti in trattamento con *VGCV*, la somministrazione

preventiva di *aciclovir* non è risultata necessaria. Sulla base della pratica clinica italiana, si stima che il 22% dei pazienti trattati con *letermovir* riceva anche ciclosporina, comportando una riduzione della dose a 240 mg. Il costo medio ponderato di *letermovir* è pertanto calcolato tenendo conto della quota di pazienti in trattamento concomitante con ciclosporina.

La durata media della profilassi è risultata pari a 176,2 giorni per *letermovir* e 160,6 giorni per *VGCV*. I costi di somministrazione dei farmaci non sono inclusi. Tutti gli altri costi ospedalieri sono dettagliati nelle varie sezioni del modello.

I dati relativi ai costi dei farmaci utilizzati nel modello sono stati estratti dalla banca dati farmaceutica "Farmadati" (2023), che riporta i prezzi *ex-factory* (sconto obbligatorio dal -5% al +5%).

Tabella 5 – Valori di input per la profilassi anti-CMV

Trattamento di profilassi	Costo giornaliero (€)	Durata media della profilassi dallo RCT (giorni)
<i>letermovir</i> (orale/giornaliera)	221,88 €	176,2
<i>aciclovir</i> (orale 400 mg/ <i>BID</i>)	0,57 €	
<i>valganciclovir</i> (orale 900 mg giornaliera)	16,52 €	160,6



Eventi di leucopenia/neutropenia

La leucopenia è considerata un evento avverso quando associata a una conta totale dei globuli bianchi (WBC) ≤ 3.500 cellule/ μL . La neutropenia è definita come evento avverso in presenza di una conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≤ 1.000 cellule/ μL .

Nel contesto dello studio clinico, in corrispondenza della segnalazione di episodi di leucopenia/neutropenia (LN) come eventi avversi (AEs), sono stati raccolti anche i valori di laboratorio corrispondenti, unitamente agli intervalli di riferimento tipici.

Il periodo di osservazione, della durata di 28 settimane, ha costituito la base per determinare il tasso di LN utilizzato nel modello. Oltre tale arco temporale, sono stati riportati esclusivamente gli eventi avversi gravi ritenuti correlati al trattamento oggetto di studio.

56,5% dei pazienti richiede un ricovero ospedaliero, con una durata media di degenza pari a 16,31 giorni e un costo giornaliero complessivo di 881,14 €, basato su dati aggiornati (MEF, 2007). La durata totale del ricovero tiene conto della somma delle giornate relative ad episodi multipli di LN per ciascun paziente. Il modello è basato su analisi *post-hoc* dello studio clinico registrativo (Limaye *et al.*, 2023). Si è considerato il costo effettivo dell'assistenza ospedaliera in alternativa ai valori dei DRG, poiché i pazienti ad alto rischio (D+/R-) con LN richiedono cure particolarmente costose. I costi ematologici fanno riferimento alle Linee Guida di Rossi L. del 2001, con un totale medio di 243,80 € per *test*. I costi giornalieri associati agli aggiustamenti posologici e alla somministrazione di farmaci ospedalieri (escluso il fattore di crescita granulocitario, o G-CSF) sono esclusi dal modello. Eventuali costi relativi all'impiego di G-CSF sono trattati nella sezione "Costo degli eventi clinici". Per quanto riguarda la gestione ambulatoriale della LN, la condizione stessa persiste per una media di 65,8 giorni e comporta visite settimanali accompagnate da esami specialistici. Il costo annuale della gestione ambulatoriale della LN è determinato moltiplicando il consumo di risorse sanitarie per il costo unitario di una visita specialistica e per il costo unitario degli esami di labo-

Tabella 6 – Percentuale di LN per tipo di profilassi

Profilassi CMV	LN	Fonte
<i>letermovir</i>	26%	Limaye <i>et al.</i> , 2023
VGCV	64%	

Costo annuale di gestione di un evento di LN

Il costo annuale di gestione della LN è suddiviso tra spese ospedaliere e ambulatoriali. Circa il

Tabella 7 – Parametri di caratterizzazione della LN

Parametri	Valore	Fonte
Percentuale di ricoveri ospedalieri (riammissioni per tutte le cause)	56,5%	Data on file [MK8228_prot002_Safety_v1.0]
Durata media del ricovero (giorni)	16,31	Data on file [MK8228_P002_REPORT_HEDS_RQ2023.07_v1.0]
Frequenza specialistica (visite in regime di ricovero per settimana)	7	Input da esperti clinici
Durata media della LN (giorni)	65,8	Data on file [KM8228_prot002_Additional Request_v1.00]
Visite ambulatoriali per settimana	1,5	Input da esperti clinici

Tabella 8 – Costi associati alla presenza di LN

Parametri	Valori	Fonti
Ricovero ospedaliero	881,14 €	Libro verde spesa pubblica, coerente con l'analisi <i>micro-costing</i> del modello = € 674 (anno 2004), aggiornato a € 881,14 (tasso annuo 1,5%) (MEF, 2007)
Visita specialistica	22,00 €	Tariffario nazionale delle prestazioni ambulatoriali (Italia), Decreto 2023
Esame di laboratorio (emocromo completo)	243,80 €	Esami diagnostici completi (Rossi, 2001)

**Tabella 9 – Costi annuali totali di LN**

Costo della suddivisione degli eventi di LN	Valore	Fonte
Costi annuali di LN (<i>inpatient</i>)	10.367,95 €	Calcolato in base agli <i>input</i> della Tabella 9 e della Tabella 10
Costi annuali di LN (<i>outpatient</i>)	1.628,75 €	
Costi annuali di LN (totali)	11.996,70 €	

ratorio. Tutti i consumi di risorse e i costi di *input* sono riassunti di seguito. Il costo complessivo annuo di gestione è dato dalla somma dei costi ospedalieri e ambulatoriali, come riportato nella Tabella 7.

Eventi clinici annuali (per paziente) associati alla LN

Descrizione dello studio osservazionale TriNetX

I tassi annuali di eventi clinici per paziente sono stati estratti da uno studio retrospettivo interno condotto da Merck MSD, basato sull'utilizzo del *database* statunitense *TriNetX*.

Lo studio ha preso in esame pazienti sottoposti a trapianto renale che avevano iniziato la profilassi con *valganciclovir* entro i primi 30 giorni dal trapianto. Gli eventi clinici sono stati identificati attraverso i codici ICD-9 e ICD-10, permettendo di calcolare i tassi di ricorrenza per paziente-anno, tenendo conto di variabili quali età, sesso, area geografica e terapie immunosoppressive. Nonostante le difficoltà nel definire le infezioni di CMV clinicamente significative (csCMVi), il relativo tasso è stato stimato distinguendo tra DNAemia da CMV e malattia da CMV, seguendo il consiglio di esperti clinici.

Lo studio ha rivelato un tasso inaspettatamente elevato di utilizzo di G-CSF (0,24) nella coorte di pazienti senza episodi di leucopenia (LNF), nonostante le analisi siano state raffinate per varie comorbidità. Gli esperti ipotizzano che tale dato possa derivare dal sistema di prescrizione medica, che potrebbe garantire un accesso tempestivo al G-CSF per i pazienti ad alto rischio, anche

in assenza di eventi conclamati di LN. Pertanto, al fine di evitare una possibile sovrastima dell'utilizzo del G-CSF, i clinici coinvolti hanno raccomandato di fissare il tasso di impiego a 0 nella coorte LNF.

Tabella 10 – Numero di eventi clinici in presenza di LN e LNF

Evento clinico	LN	LNF
CMV DNAemia	2,9998	1,7957
csCMVi	1,5430	0,9088
CMV disease	0,0861	0,0218
Opportunistic infections (exc. CMV)	2,1941	1,5651
G-CSF use	0,9035	0,0000

CMV: cytomegalovirus; csCMVi: clinically significant CMV infections; G-CSF: granulocyte-Colony Stimulating Factor.

Evento clinico isolato

In questa fase, i principali eventi clinici sono stati integrati nel modello come eventi discreti, sulla base dei dati disponibili negli studi clinici. Le stime relative al primo anno sono state ottenute combinando i dati provenienti da diversi "bracci" di profilassi. Successivamente, tali dati sono stati stratificati in funzione della proporzione di pazienti che hanno manifestato qualsiasi caso di LN e quelli senza alcun caso di LN. A causa delle dimensioni limitate del campione coinvolto nello studio, i dati ottenuti sono stati sottoposti a revisione e validazione da parte di esperti clinici esterni, assicurando l'allineamento con le evidenze e le aspettative cliniche.

Tabella 11 – Percentuale di eventi clinici con maggiore frequenza in LN e LNF

Evento clinico	LN	LNF	Fonte
Acute graft rejection	8,25%	6,27%	Data on file [MK8228_prot002_Additional Request_v1.00] ¹⁰
Graft loss	1,60%	1,10%	



Costi di gestione degli eventi clinici

È stato inoltre condotto uno studio retrospettivo interno negli Stati Uniti utilizzando il *database IBM Truven MarketScan Commercial Claims and Encounters* (periodo 2016-2020), con l'obiettivo di valutare il costo annuale degli eventi clinici nei pazienti sottoposti a trapianto renale che avevano iniziato la profilassi con VGCV nei primi 30 giorni successivi al trapianto.

Le differenze di costo tra i gruppi LN e LNF sono state attribuite alle diverse modalità di consumo di risorse sanitarie tra le due coorti, con un costo medio degli eventi clinici 1.411 volte superiore nella coorte LN nel primo anno.

Non avendo banche dati analoghe in Italia, non è stato possibile condurre un'analisi dettagliata. I costi di gestione associati a ciascun evento clinico sono stati ricavati da fonti italiane, escludendo i costi di ri-ospedalizzazione al fine di evitare il rischio di doppio conteggio.

In assenza di dati locali che consentano di differenziare i costi degli eventi clinici tra le coorti, si è assunto che i costi riportati nella Tabella 12 rappresentino in modo accurato quelli della coorte LNF. Per stimare l'incremento dei costi nella coorte LN, associato a un maggiore consumo di risorse sanita-

rie, è stato applicato un coefficiente moltiplicativo pari a 1.411 ($LNF \times 1.411$).

Distribuzione dei costi annuali degli eventi clinici per setting assistenziale

A causa delle dimensioni limitate del campione, non è stato possibile stratificare gli eventi clinici in categorie di pazienti ospedalizzati e ambulatoriali, poiché ciò avrebbe comportato campioni troppo piccoli per risultati statisticamente robusti. Pertanto, si è fatto riferimento a un *poster* precedentemente pubblicato, basato sul *database* dello studio statunitense *MarketScan*, che ha analizzato la proporzione complessiva di ospedalizzazioni e visite ambulatoriali. Attraverso la stima del costo medio ponderato per pazienti con e senza neutropenia e leucopenia ricavata da tale fonte, è stata calcolata la quota di costi attribuibile, rispettivamente, all'assistenza ospedaliera e a quella ambulatoriale (si veda Tabella 13). Applicando la stessa distribuzione al costo medio ponderato annuale degli eventi LN e LNF, è stato possibile stimare il costo medio ponderato annuale delle ospedalizzazioni e delle visite ambulatoriali per paziente, in base allo stato LN, come riportato nella Tabella 14.

Tabella 12 – Costo degli eventi clinici con LN e LNF, Rielaborazione

Evento clinico	LN	LNF*
CMV DNAemia	476,14 €	337,45 €
csCMVi	687,55 €	487,28 €
CMV disease	13.120,44 €	9.298,68 €
Opportunistic infections (exc. CMV)	33.753,74 €	23.921,86 €
G-CSF use	1.358,24 €	0,00 €
Acute graft rejection	34.778,65 €	24.48,23 €
Graft loss	33.417,08 €	23.683,26 €

* In assenza di pubblicazioni italiane che differenzino i costi tra pazienti LN e LNF, si è assunto che i costi della coorte LN derivino da quelli della coorte LNF, moltiplicati per un coefficiente pari a 1,411, in accordo con quanto emerso dallo studio *MarketScan* statunitense.

Tabella 13 – Distribuzione LN e LNF per setting (ricovero o ambulatoriale)

	Outpatient (AMBULATORIALE)	Inpatient (RICOVERO)	Fonte
Distribuzione per LN	65,8 %	34,2 %	Calcolato da Turzhitsky <i>et al.</i> , 2022
Distribuzione per LNF	76,8 %	23,2 %	

Tabella 14 – Costo annuale totale LN e LNF per setting (ricovero o ambulatoriale)

	LN	LNF
Outpatient (ambulatoriale)	54.153,44 €	31.117,70 €
Inpatient (ricovero)	28.155,58 €	9.379,85 €



Tabella 15 – Stima dei costi nello Scenario 1, senza letermovir

Scenario 1 senza letermovir	Anni 2023 e seguenti	Note																																				
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)																																						
Costo del mix di trattamento nello Scenario 1																																						
Costo farmaco valganciclovir	16,52 € / giorno	Orale, unico trattamento di profilassi (Fonte: Farmadati, 2023).																																				
Totale costo trattamenti farmacologici	16,52 € / giorno * 160,6 gg di profilassi = 2.653,1 €	La profilassi dura 160,6 giorni.																																				
Costo di altre risorse sanitarie																																						
Ricovero ospedaliero	881,14 € / giorno	Libro verde spesa pubblica, coerente con l’analisi micro-costing del modello = 647 € (anno 2004) attualizzato a 881,14 € (tasso annuale = 1,5% per prudenza) (MEF, 2007).																																				
Visita specialistica ambulatoriale	22,00 €	Outpatient, svolta una volta alla settimana, Tariffario 2023 TUC (PCM, 2023).																																				
Esami di laboratorio (follow-up)	243,80 €	Tariffario 2023 TUC (PCM, 2023) basato su Linee guida e procedure nel follow-up del paziente, Rossi (2001) come da immagine. <table><tr><th colspan="4">Tabella II - Cadenza dei controlli nel paziente trapiantato di rene.</th></tr><tr><th>Parametri</th><th>0- 10 giorni</th><th>10 - 30 mesi</th><th>Mesi seguenti</th></tr><tr><td>Emocromo + formula VES+PCR</td><td>quotidiani</td><td>3, poi 2/settimana</td><td>Ogni visita* (salvo complicanze, 2/settimana nei primi 3 mesi; 1/settimana dal 4° al 6° mese; 2/mese fino a 1 anno; 1/2 mese sino al 3° anno, poi 3/anno)</td></tr><tr><td>Elettroliti (ematichi ed urinari), azotemia, creatinemia, proteinuria 24 h</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Bilancio epatico, Crasi ematica</td><td>2/settimana</td><td>2/settimana</td><td>da 1/mese a 2/anno</td></tr><tr><td>Bilancio lipidico</td><td>1 controllo</td><td>1 controllo</td><td>-</td></tr><tr><td>Ciclosporina</td><td>2/settimana</td><td>2/settimana</td><td>ad ogni visita*</td></tr><tr><td>Esami microbiologici : urine (± espettorato, Redon e da altre foci)</td><td>Quotidiani</td><td>2/settimana</td><td>ad ogni visita*</td></tr><tr><td>Sierologia: CMV, HSV, HBs, HCV, HIV, EBV, Toxoplasma, Legionella, Candida, Aspergillo</td><td>1 controllo</td><td>1 controllo</td><td>da 1 mese a 2/anno</td></tr></table>	Tabella II - Cadenza dei controlli nel paziente trapiantato di rene.				Parametri	0- 10 giorni	10 - 30 mesi	Mesi seguenti	Emocromo + formula VES+PCR	quotidiani	3, poi 2/settimana	Ogni visita* (salvo complicanze, 2/settimana nei primi 3 mesi; 1/settimana dal 4° al 6° mese; 2/mese fino a 1 anno; 1/2 mese sino al 3° anno, poi 3/anno)	Elettroliti (ematichi ed urinari), azotemia, creatinemia, proteinuria 24 h				Bilancio epatico, Crasi ematica	2/settimana	2/settimana	da 1/mese a 2/anno	Bilancio lipidico	1 controllo	1 controllo	-	Ciclosporina	2/settimana	2/settimana	ad ogni visita*	Esami microbiologici : urine (± espettorato, Redon e da altre foci)	Quotidiani	2/settimana	ad ogni visita*	Sierologia: CMV, HSV, HBs, HCV, HIV, EBV, Toxoplasma, Legionella, Candida, Aspergillo	1 controllo	1 controllo	da 1 mese a 2/anno
Tabella II - Cadenza dei controlli nel paziente trapiantato di rene.																																						
Parametri	0- 10 giorni	10 - 30 mesi	Mesi seguenti																																			
Emocromo + formula VES+PCR	quotidiani	3, poi 2/settimana	Ogni visita* (salvo complicanze, 2/settimana nei primi 3 mesi; 1/settimana dal 4° al 6° mese; 2/mese fino a 1 anno; 1/2 mese sino al 3° anno, poi 3/anno)																																			
Elettroliti (ematichi ed urinari), azotemia, creatinemia, proteinuria 24 h																																						
Bilancio epatico, Crasi ematica	2/settimana	2/settimana	da 1/mese a 2/anno																																			
Bilancio lipidico	1 controllo	1 controllo	-																																			
Ciclosporina	2/settimana	2/settimana	ad ogni visita*																																			
Esami microbiologici : urine (± espettorato, Redon e da altre foci)	Quotidiani	2/settimana	ad ogni visita*																																			
Sierologia: CMV, HSV, HBs, HCV, HIV, EBV, Toxoplasma, Legionella, Candida, Aspergillo	1 controllo	1 controllo	da 1 mese a 2/anno																																			
Esami di laboratorio analisi qualitativa del DNA del CMV con follow-up	63,80 €	Tariffario 2023 TUC (PCM, 2023).																																				
CMV DNAemia	337,45 €	Esami di laboratorio secondo Tariffario 2023, visita specialistica e trattamento farmacologico con fattore di crescita (Fonte: Farmadati, 2023).																																				
Trattamento di infezioni clinicamente significative da CMV	487,28 €	Un accesso al Pronto Soccorso, fonte: Centro Studi CeSCAM; visita specialistica successiva (PCM, 2023) con prescrizione di trattamento farmacologico con fattore di crescita a due confezioni, follow-up con tests di laboratorio con visita settimanale. Durata: 90 gg.																																				
Costo della malattia da CMV	9.298,68 €	Accesso al PS e trattamento farmacologico con fattore di crescita. Ricovero 10 gg, fonte dati come da righe sopra, follow-up con visita settimanale. Durata: 90 gg.																																				
Acute graft rejection	24.648,23 €	Ricovero 10 gg, rientro in dialisi (costo giornaliero = 152,35 €, onnicomprensivo da Cicchetti et al., 2011), 3 mesi di monitoraggio con lab tests prima della conclusione evento.																																				
Graft loss	23.683,26 €	Accesso al PS, ricovero 10 gg, rientro in dialisi, 3 mesi di monitoraggio con lab tests e visita specialistica settimanale prima della conclusione evento, fonte dati come da righe sopra.																																				
Medesimi eventi con LN in corso		Incrementati dello 0,411 come da schematizzazione su dati USA di real-world del modello.																																				
Costo annuo totale per evento clinico	82.309 € LN 40.497 € LNF	Eventi indipendenti che si sommano in % diverse a seconda delle condizioni LN e LNF.																																				


Tabella 16 – Stima dei costi nello Scenario 2, con letermovir

Scenario 2 con <i>letermovir</i>	Anno 2023, identici per anni seguenti	Note
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)		
<i>Costo del mix di trattamento nello Scenario 2</i>		
Costo <i>letermovir</i>	221,88 €	47.045 € per profilassi completa
Costo antivirale <i>acyclovir</i>	0,57 € / giorno	100,40 € per profilassi completa
Totale costo trattamenti farmacologici	267,60 €	Periodo di profilassi = 47.146 €

Risultati

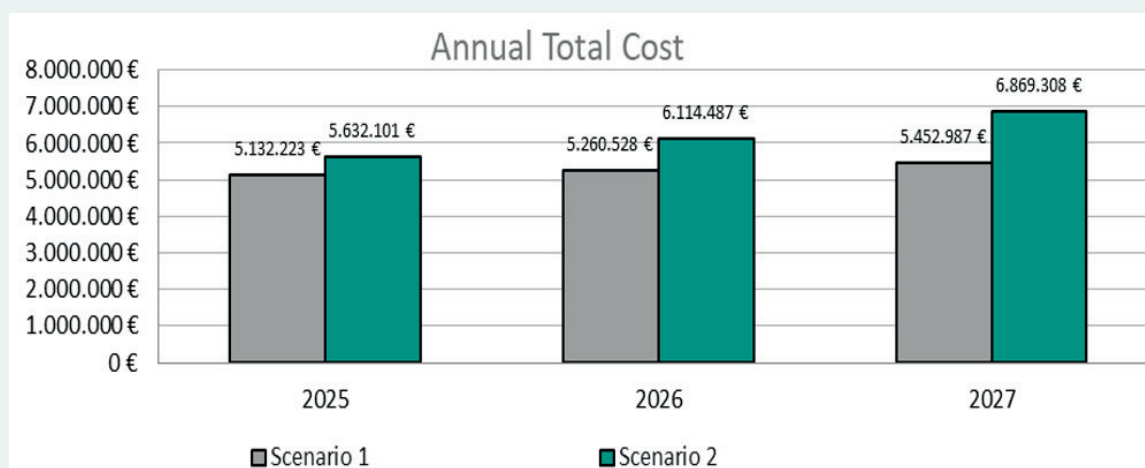
Risultato analisi di impatto del farmaco in termini economici

Le tabelle seguenti dettagliano i risultati, includendo i costi complessivi della profilassi, quelli relativi a leucopenia/neutropenia, agli eventi correlati al CMV e agli eventi maggiori, tra cui la perdita dell'organo trapiantato. Il prezzo di *letermovir* considerato corrisponde al valore *ex-factory* ufficiale, al netto dello sconto obbligatorio - 5+5%.

Le tabelle evidenziano chiaramente che lo scenario con *letermovir* comporta costi annuali più elevati rispetto allo scenario con *valganciclovir* in tutti e tre gli anni considerati, con una differenza complessiva di circa 3 milioni di euro nel periodo analiz-

zato. Tuttavia, a tali costi più elevati si associa da una riduzione significativa degli eventi di leucopenia e neutropenia, contribuendo a un minor numero di ospedalizzazioni.

Le tabelle seguenti forniscono ripartizioni dettagliate dei costi (profilassi, eventi LN, costi associati agli eventi clinici) per i due scenari analizzati. In entrambi gli scenari si osserva un incremento dei costi legati alla profilassi, particolarmente marcato nello Scenario 2. I costi annuali per gli eventi LN aumentano con *valganciclovir*, ma diminuiscono con *letermovir*, riflettendo un andamento analogo nei costi associati agli eventi clinici.

Figura 2 – Costo totale annuale, Scenario 1 e Scenario 2. Rielaborazione degli autori


Scenario 1: con *letermovir*; Scenario 2: senza *letermovir*

**Tabella 17 – Costi totali annuali, Scenario 1 e Scenario 2. Rielaborazione degli autori**

COSTO TOTALE ANNUALE	2025	2026	2027	Complessivo
Costi totali				
Scenario 1 (totale)	5.132.223 €	5.260.528 €	5.452.987 €	15.845.738 €
<i>Outpatient</i>	2.551.402 €	2.615.187 €	2.710.865 €	7.877.454 €
<i>Inpatient</i>	2.580.821 €	2.645.341 €	2.742.122 €	7.968.284 €
Scenario 2 (totale)	5.632.101 €	6.114.487 €	6.869.308 €	18.615.896 €
<i>Outpatient</i>	3.280.903 €	3.861.417 €	4.777.783 €	11.92.,102 €
<i>Inpatient</i>	2.351.198 €	2.253.070 €	2.091.525 €	6.695.794 €
Differenza (Scenario 2 – Scenario 1)	499.878 €	853.959 €	1.416.321 €	2.770.158 €
<i>Outpatient</i>	729.500 €	1.246.230 €	2.066.918 €	4.042.649 €
<i>Inpatient</i>	-229.622 €	-392.271 €	-650.597 €	-1.272.490 €

Tabella 18 – Costi della profilassi e della gestione degli eventi clinici. Rielaborazione

	2025	2026	2027	Complessivo
Costo CMV Profilassi				
Scenario 1 (totale)	367.236 €	376.417 €	390.189 €	1.133.842 €
Scenario 2 (totale)	1.291.068 €	1.954.629 €	3.007.711 €	6.253.408 €
Differenza (Scenario 2 – Scenario 1)	923.831 €	1.578.212 €	2.617.522 €	5.119.566 €
Costi annuali di gestione degli eventi di LN				
Scenario 1 (totale)	1.062.368 €	1.088.927 €	1.128.766 €	3.280.062 €
<i>Outpatient</i>	144.234 €	147.840 €	153.249 €	445.322 €
<i>Inpatient</i>	918.134 €	941.088 €	975.518 €	2.834.739 €
Scenario 2 (totale)	967.846 €	927.453 €	860.955 €	2.756.254 €
<i>Outpatient</i>	131.401 €	125.917 €	116.889 €	374.207 €
<i>Inpatient</i>	836.445 €	801.536 €	744.066 €	2.382.047 €
Differenza (Scenario 2 – Scenario 1)	-94.522 €	-161.474 €	-267.811 €	-523.808 €
<i>Outpatient</i>	-12.833 €	-21.923 €	-36.360 €	-71.115 €
<i>Inpatient</i>	-81.689 €	-139.552 €	-231.452 €	-452.692 €

Tabella 19 – Costi di gestione annuali legati agli eventi associati alla LN

	2025	2026	2027	Totale
Costi di gestione annuali legati agli eventi clinici associati alla LN				
Scenario 1 (totale)	3.702.618 €	3.795.184 €	3.934.032 €	11.431.834 €
<i>Outpatient</i>	2.039.932 €	2.090.930 €	2.167.428 €	6.298.290 €
<i>Inpatient</i>	1.662.687 €	1.704.254 €	1.766.604 €	5.133.545 €
Scenario 2 (totale)	3.373.187 €	3.232.405 €	3.000.643 €	9.606.234 €
<i>Outpatient</i>	1.858.434 €	1.780.871 €	1.653.183 €	5.292.488 €
<i>Inpatient</i>	1.514.753 €	1.451.534 €	1.347.459 €	4.313.746 €
Differenza (Scenario 2 – Scenario 1)	-329.432 €	-562.779 €	-933.390 €	-1.825.600 €
<i>Outpatient</i>	-181.498 €	-310.059 €	-514.244 €	-1.005.802 €
<i>Inpatient</i>	-147.934 €	-252.720 €	-419.145 €	-819.798 €



Risultati dell'analisi d'impatto del farmaco in termini di esiti clinici

Il modello di BIA evidenzia una riduzione significativa di 22 eventi di leucopenia/neutropenia nel terzo anno, per un totale di 43 eventi evitati nell'arco del triennio considerato. Va sottolineato che, per ragioni prudenziali, la valutazione non tiene conto della riduzione degli eventi di perdita dell'organo trapiantato, o *Graft Loss*.

Nonostante un incremento complessivo dei

costi, nello scenario che prevede l'impiego di *letermovir* si osserva una riduzione significativa degli eventi LN, insieme a una corrispondente diminuzione degli episodi di ospedalizzazione. Tale scenario include **22 eventi evitati** entro il terzo anno e un totale di **44 eventi evitati nell'intero periodo considerato (2025-2027)**. È importante sottolineare che non si registrano differenze di costo negli eventi a seconda del farmaco utilizzato per la profilassi.

Tabella 20 – Outcome clinici (numero totale di eventi di LN ed eventi evitati). Rielaborazione degli autori

Outcome clinici				
	2025	2026	2027	Complessivo
Numero eventi di LN				
Scenario 1	88,56	90,77	94,09	273,41
Scenario 2	80,68	77,31	71,77	229,75
Differenza (Scenario 2 – Scenario 1)	-7,88	-13,46	-22,32	-43,66

Conclusioni

L'analisi evidenzia che, sebbene i costi farmacologici associati all'uso di *letermovir* siano superiori rispetto a quelli del *valganciclovir*, tale incremento risulta parzialmente compensato dalla riduzione dei costi correlati agli eventi di leucopenia e neutropenia (LN), grazie alla minore incidenza di LN osservata con *letermovir*.

Come illustrato in precedenza, ciò si traduce in una riduzione significativa degli eventi LN e in una conseguente diminuzione dei ricoveri ospedalieri nello scenario con *letermovir*, con **22 eventi evitati entro il terzo anno** e un **totale di 44 eventi evitati** nel periodo analizzato.

Nel corso degli anni, l'**impatto annuale sul bud-**

get mostra un **incremento netto della spesa pari a 499.878 €** (differenza tra Scenario 2 e Scenario 1) nel **primo anno**, fino a raggiungere un **costo cumulativo di 2.770.158 €** entro il terzo anno, con una **riduzione dei costi ospedalieri** nel terzo anno pari a **933.390 €**.

L'analisi dimostra che l'introduzione della profilassi con *letermovir* nei piani assistenziali potrebbe determinare un risparmio complessivo sui costi ospedalieri. Il modello tiene conto della natura dinamica della LN, considerando la possibilità di episodi ricorrenti, migliorando così la stima dei costi totali associati alla gestione del trattamento e delle recidive nei pazienti sottoposti a trapianto renale.

Assunzioni

Il modello utilizzato nello studio si fonda su assunzioni chiave, tra cui un incremento dell'incidenza nella popolazione eleggibile del 40% per la profilassi e l'estrapolazione delle dinamiche di introduzione di *letermovir* nei trapianti renali. Le percentuali cumulative di leucopenia/neutropenia sono considerate all'interno di un contesto temporale specifico, legato alla valutazione degli *end-point*. Gli studi *real-world*, fondamentali ai fini dell'analisi, sono limitati a pazienti sottoposti a trapianto rena-

le che hanno iniziato la profilassi con *valganciclovir* entro i primi 30 giorni dal trapianto.

La mancanza di dati sullo stato sierologico dei pazienti nel database *TriNetX* impone un'interpretazione prudente dei risultati. Il collegamento tra dati *real-world*, eventi clinici e insorgenza di leucopenia si basa su *pattern* osservazionali, evitando qualsiasi inferenza di causalità diretta. La stratificazione delle categorie di infezione da citomegalovirus – *CMV DNAemia*, infezione clinicamente significativa



(*csCMVi*), e malattia da CMV – non è da considerarsi mutuamente esclusiva, in quanto tali categorie si sovrappongono ai codici diagnostici ICD.

I dati di efficacia sono stati ricavati da studi clinici pubblicati (Limaye *et al.*, 2023), mentre le simulazioni degli eventi correlati a leucopenia/neutropenia sono basate su dati di *Real World Evidence* provenienti dal database statunitense *TriNetX*, con focus sui pazienti sottoposti a trapianto renale D+/R-. Nei casi clinicamente rari, la validazione dei dati è stata effettuata attraverso il contributo di esperti clinici.

Per quanto riguarda i costi, i dati sono stati estrapolati da letteratura scientifica, tariffe nazionali TUC 2023, documentazione della Regione Lom-

bardia (regime di emergenza), documenti del Ministero dell'economia e delle finanze, e banca dati farmaci Farmadati (2023). Per l'aggiornamento dei costi antecedenti al 2023 è stato applicato un tasso di sconto pari all'1,5%.

L'adozione di un approccio *micro-costing*, in sostituzione del rimborso complessivo, è giustificata dalla significativa quota di rimborsi a carico di strutture pubbliche nei DRG, unitamente alla scarsa rappresentatività del costo unitario dei pazienti trapiantati all'interno del DRG di riferimento.

Si precisa, infine, che gli stessi dati di costo sono stati applicati a entrambe le tecnologie sanitarie analizzate, indipendentemente dal braccio di trattamento considerato.

Bibliografia

- ATTEMA A.E., BROUWER W.B.F. e CLAXTON K. (2018), *Discounting in Economic Evaluations*. *Pharmacoeconomics*, 36(7), 745-758. DOI: 10.1007/s40273-018-0672-z.
- *Analysis of healthcare costs: insights and evolution over the years*, Lombardy Region 2019, CeSCAM Study Center - University of Brescia, the unit cost is calculated on the total costs of ERs in Lombardy and is not specific.
- National Transplant Center, *Annual Activity Report National Transplant Network 2022*, available at https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_605_allegato.pdf accessed on 15 12 2023.
- CICHETTI A., RUGGERI M., CODELLA P., RIDOLFI A. (2011), *The socio-health costs of chronic renal failure*. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici*, 12 (N/A): 75-82.
- EL HELOU G., RAZONABLE R.R. (2019), *Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review*. *Infect Drug Resist*, 12:1481-91. doi: 10.2147/IDR.S180908.
- European Commission (2023), *Summary of Product Characteristics: INN-Letermovir*. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161020/anx_161020_it.pdf.
- FARMADATI (2023), *Online database*. <https://www.farmadati.it/>.
- GROSSI P.A., KAMAR N., SALIBA F., BALDANTI F., AGUADO J.M., GOTTLIEB J., BANAS B., POTENA L. (2022), *Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplant Recipients: A Pre-COVID-19 Survey from the working group of the European Society for Organ Transplantation*, *Transpl Int*. 2022 Jun 22:35:10332. DOI: 10.3389/ti.2022.10332.
- KOTTON C.N., KUMAR D., CALIENDO A.M., HUPRIKAR S., CHOU S., DANZIGER-ISAKOV L., HUMAR A. (2018), *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation*, *Transplantation*, 102:900-31. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.
- LIMAYE A.P., BUDDE K., HUMAR A., VINCENTI F., KUYPERS D.R.J., CARROLL R.P., STAUFFER N., MURATA Y., STRIZKI J.M., TEAL V.L., GILBERT C.L., HABER B.A. (2023), *Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients, A Randomized Clinical Trial* *JAMA*, 330(1):33-42. DOI: 10.1001/jama.2023.9106.
- Ministry of Economy and Finance (2007), *Green Paper on Public Spending: Spending Better: Some Initial Guidelines*. Technical Commission for Public Finance. Available at: [Digital SPeP](https://www.mef.gov.it/ministero/commissioni/ctfp/docu-</div><div data-bbox=)



- [menti/Libro_verde_spesa_pubblica.pdf](#). Accessed on December 15, 2023.
- Presidency of the Council of Ministers (2023), *2023 TUC Tariff, Agreement pursuant to Article 9, paragraph 2, of the July 10, 2014 understanding, Rep. Acts no. 82/CSR, concerning the new Health Pact for the years 2014-2016, on the document titled "Interregional Agreement for the Compensation of Healthcare Mobility Updated to the Year 2022 - Technical Rules."* June 7, 2023 Presidency of the Council of Ministers.
 - RESTELLI U., CROCE D., PACELLI V., CICERI F., GIRMENIA C. (2019), *Cost-effectiveness analysis of the use of letermovir for the prophylaxis of cytomegalovirus in adult cytomegalovirus seropositive recipients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy*, *Infect Drug Resist.* 8:12:1127-1138. DOI: 10.2147/IDR.S196282.
 - ROSSI L. (2001), *Guidelines and procedures in the follow-up of patients undergoing kidney transplantation*, *Riv Med Lab - JLM*, Vol. 2, S.1, 2001, available at <https://www.sipmel.it/it/riviste/articolopdf.php/368>. Accessed on December 15, 2023.
 - RAZONABLE R.R., HUMAR A. (2019), *Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*, *Clin Transplant*, 33:e13512. DOI: 10.1111/ctr.13512.
 - SULLIVAN S.D., MAUSKOPF J.A., AUGUSTOVSKI F., JAIME CARO J., LEE K.M., MINCHIN M., ORLEWSKA E., PENNA P., RODRIGUEZ BARRIOS J.M., SHAU W.Y. (2014), *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force*, *Value Health*, 17(1):5-14. DOI: 10.1016/j.jval.2013.08.2291.



►► Oltre la cura: il settore sanitario di fronte alla sfida climatica

F. Convenga¹, E. Croce¹, G. Boscagli², L.F.M. Stucchi², M. Morlotti², G. Peschi², B. Mazzei², F. Roll³

Introduzione

Il cambiamento climatico rappresenta una delle sfide più urgenti e complesse del nostro tempo, con implicazioni significative per la salute del pianeta. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che tra il 2030 e il 2050, il cambiamento climatico causerà circa 250.000 morti addizionali all'anno (WHO, 2024). Paradossalmente, i sistemi sanitari, il cui scopo primario è proteggere e migliorare la salute, contribuiscono significativamente alle emissioni di gas serra. Il nostro settore è responsabile di circa il 4-5% delle emissioni globali: una percentuale paragonabile o addirittura superiore a quella di settori come l'aviazione o la navigazione (Health Care Without Harm, 2019). In alcuni Paesi ad alto reddito, questa percentuale può raggiungere l'8-10%. Di fronte a quella che l'OMS ha definito "la più grande minaccia per la salute globale del XXI secolo" (Romanello *et al.*, 2024), la sanità si trova davanti a una duplice responsabilità: curare e preservare la salute umana, riducendo al contempo il proprio impatto sul pianeta.

L'impronta ambientale del settore sanitario si

estende oltre le emissioni di gas serra. L'intensità media di emissioni di CO₂ del settore farmaceutico è pari a 54 tonnellate di CO₂ equivalente per milione di euro fatturato (t-CO₂e/€M), superando del 50% quella del settore automobilistico (Martuzzi, 2024). Si prevede, inoltre, un aumento quadruplo delle emissioni legate ai sistemi di raffreddamento ospedalieri entro il 2040 (Salas *et al.*, 2020). Il settore contribuisce anche alla produzione significativa di rifiuti, con gli ospedali che generano in media 29 *pounds* (circa 13 kg) di rifiuti per letto al giorno (Practice Greenhealth, 2021). L'impatto si estende al consumo di risorse naturali, tra cui acqua ed energia, e all'utilizzo di sostanze chimiche potenzialmente dannose per l'ambiente.

In un contesto di crisi climatica sempre più acuta, con temperature globali che hanno superato l'aumento di 1,5°C rispetto all'era preindustriale per 13 mesi consecutivi (Copernicus Climate Change Service, 2024), diventa imperativo per le aziende sanitarie integrare la sostenibilità ambientale nelle loro operazioni e strategie aziendali.

Conseguenze del cambiamento climatico sulla salute

Il *climate change* trascende la questione ambientale, configurandosi come una crisi globale con molteplici e significative ripercussioni sulla salute umana (United Nations, 2024). I principali rischi includono l'incremento in frequenza e intensità delle ondate di calore che, non solo provocano colpi di calore e disidratazione, ma esacerbano anche condizioni croniche come malattie cardiovascolari, respiratorie e renali (Watts *et al.*, 2021). Gli eventi meteorologici estremi, quali inondazioni e uragani, oltre a causare lesioni e morti dirette, comportano rischi a lungo termine per la salute mentale, inclusi disturbo post-traumatico da stress, ansia e depressione (Hayes *et al.*, 2018). L'inquinamento at-

mosferico, aggravato dal cambiamento climatico, contribuisce all'aumento dell'incidenza di patologie respiratorie come l'asma e la BPCO, oltre a incrementare il rischio di ictus e infarti (WHO, 2022). L'alterazione dei modelli di precipitazioni e temperatura modifica la distribuzione geografica e la stagionalità di malattie infettive trasmesse da vettori, come la malaria, la dengue e la malattia di Lyme, esponendo nuove popolazioni a questi rischi (Cissé *et al.*, 2022). Inoltre, l'insicurezza alimentare e idrica, conseguenza diretta del cambiamento climatico, porta a malnutrizione, carenze di micronutrienti e un aumento delle malattie trasmesse dall'acqua, come il colera (FAO, 2021).

¹ LIUC Business School

² ASST Lariana

³ ATS Città Metropolitana di Milano



Le molteplici minacce alla salute si intersecano e si amplificano reciprocamente, generando una crisi sanitaria complessa e in rapida evoluzione. Di conseguenza, la pressione sul Servizio cresce, aumentano i ricoveri ospedalieri, così come la necessità di adattare i servizi a nuovi *pattern* di morbidità, specialmente per le fasce più vulnerabili della popolazione. Gli anziani, ad esempio, mostrano una maggiore suscettibilità agli stress termici, mentre i bambini sono particolarmente vulnerabili agli effetti dell'inquinamento atmosferico (IPCC, 2022). Gli impatti multiformi sulla salute richiedono una risposta urgente e coordinata a livello globale.

A livello territoriale, il Sistema Operativo Nazionale di Previsione e Prevenzione degli Effetti del Caldo sulla Salute costituisce un ambito in cui le ASST, i Distretti e gli Ambiti stanno già attuando interventi mirati di identificazione e assistenza delle popolazioni vulnerabili. Tali azioni si inseriscono nel quadro normativo definito dal d.lgs. 1/2018, "*Codice della Protezione Civile*", e dalla Direttiva del Presidente del Consiglio dei Ministri del 30 aprile 2021, emanata ai sensi dell'art. 18 dello stesso decreto. In particolare, il paragrafo 2.4.2, punto g, della Direttiva individua tra gli elementi strategici della pianificazione il coinvolgimento del servizio sanitario nella tutela delle persone fragili, con disabilità, e dei minori. Tra gli obiettivi prioritari della pianificazione sanitaria vi è l'identificazione delle categorie vulnerabili e delle loro esigenze assistenziali in caso di emergenza.

Imperativo etico e strategico per il settore sanitario

Come detto in precedenza, il settore sanitario occupa una posizione paradossale nell'attuale crisi climatica: pur essendo in prima linea nella gestione degli impatti del cambiamento climatico sulla salute, contribuisce in maniera significativa alle emissioni di gas serra e al degrado ambientale.

Qui si introduce il concetto di sviluppo sostenibile, definito dall'OMS come "uno sviluppo che soddisfa i bisogni del presente senza compromettere la capacità delle generazioni future di soddisfare i propri bisogni" (United Nations, 1987). Tale definizione riflette pienamente la sfida che il settore sanitario si trova ad affrontare: fornire cure efficaci e di qualità nel presente, riducendo al con-

In questo quadro, il cambiamento climatico si interseca con fattori demografici strutturali come l'invecchiamento della popolazione e la crescente urbanizzazione, contribuendo alla ridefinizione della distribuzione territoriale della fragilità. In un articolo del 1995 intitolato "*Mamma, che cosa vuol dire fratello?*", Umberto Eco rifletteva con lucidità sulla progressiva concentrazione della popolazione nelle aree metropolitane, ipotizzando che lo sviluppo delle megalopoli potesse compromettere l'aspettativa di vita degli anziani, anche a causa dell'incremento dell'inquinamento atmosferico. Tra le sue provocazioni, vi era l'idea che città storiche come Siena potessero in futuro essere abitate prevalentemente da adolescenti provenienti da Paesi in forte crescita demografica.

Sebbene tali scenari restino lontani, la riflessione resta attuale: l'invecchiamento della popolazione, il progressivo spopolamento delle aree montane e interne, e la pressione sulle direttrici urbane pongono interrogativi significativi sulla sostenibilità ambientale e abitativa. L'analisi del rischio di spopolamento e vulnerabilità territoriale può essere supportata da cinque indicatori chiave: densità abitativa (abitanti/km²), tasso di crescita naturale, tasso migratorio totale, indice di vecchiaia e quota di popolazione in età attiva. L'integrazione di questi dati nei modelli di programmazione sanitaria rappresenta una leva fondamentale per sviluppare strategie di adattamento realmente resilienti e sensibili alle specificità locali.

tempo il proprio impatto ambientale per preservare la salute delle generazioni future. La visione olistica dell'OMS, che riconosce i legami inestricabili tra condizioni sociali, economiche, ambientali e sanitarie, offre un quadro di riferimento fondamentale per ripensare e riformare la sanità in un'ottica di sostenibilità a lungo termine.

Affrontare questa sfida rappresenta non solo un imperativo etico, ma anche un'opportunità strategica per le organizzazioni. L'adozione di pratiche sostenibili può portare a significativi risparmi sui costi operativi, migliorare l'efficienza energetica e ridurre gli sprechi. Uno studio condotto sul *National Health Service* ha stimato che le iniziative di soste-



nibilità potrebbero generare risparmi fino a £ 400 milioni all'anno (NHS, 2020).

L'implementazione di strategie "green" può migliorare la reputazione delle istituzioni sanitarie, aumentare la soddisfazione del personale e dei pazienti, favorire l'innovazione in ambito clinico e gestionale. Un sondaggio condotto tra i professionisti sanitari ha rivelato che l'89% ritiene importante lavorare per un'organizzazione impegnata nella sostenibilità ambientale (Shah & Gustafsson, 2024).

Le strategie chiave per la sostenibilità nel settore includono:

- Investimenti in tecnologie pulite. Sono incluse l'adozione di fonti di energia rinnovabile come solare, eolico e geotermico, l'implementazione di tecnologie ad alta efficienza energetica come illuminazione LED e sistemi HVAC (*Heating, Ventilation & Air Conditioning*) avanzati, oltre alla riqualificazione energetica degli edifici esistenti. Queste misure mirano a ridurre significativamente le emissioni di CO₂ e i costi operativi a lungo termine.
- Ottimizzazione della catena di approvvigionamento. Implica l'adozione di criteri di sostenibilità negli acquisti, la riduzione degli sprechi e la preferenza per fornitori e prodotti locali. Questo include la selezione di fornitori con pratiche sostenibili, l'acquisto di prodotti a basso impatto ambientale e la riduzione degli imballaggi.
- Gestione sostenibile dei rifiuti. Comprende strategie per la minimizzazione della produzione di rifiuti, la corretta raccolta differenziata, il riciclaggio e lo smaltimento sicuro di quelli pericolosi. Particolare attenzione viene posta sull'utilizzo di tecnologie di sterilizzazione alternative all'incenerimento per i rifiuti infettivi e sul compostaggio dei rifiuti organici, ove possibile.
- Formazione e sensibilizzazione. Strategia che si concentra sull'educazione continua del personale sulle pratiche sostenibili e sull'organizzazione di campagne di sensibilizzazione per pazienti e cittadini. L'obiettivo è creare una cultura della sostenibilità all'interno e intorno alle strutture sanitarie, promuovendo comportamenti responsabili a tutti i livelli.

L'implementazione integrata di queste strategie mira a ridurre l'impatto ambientale della sanità, migliorando al contempo l'efficienza operativa, la resilienza e la qualità delle cure offerte. È un approccio

olistico che riconosce l'interconnessione tra salute umana e salute ambientale, ossia la *One Health* (ISS, 2022), posizionando il nostro settore come *leader* nella lotta al cambiamento climatico.

La transizione verso una sanità sostenibile richiede una visione a lungo termine e un approccio integrato che coinvolga tutti i livelli dell'organizzazione, dalla *governance* alla pratica clinica quotidiana.

La pianificazione strategica di interventi di efficientamento energetico rappresenta un elemento cardine per garantire la sostenibilità ambientale e l'ottimizzazione delle risorse in strutture pubbliche dedicate ai servizi alla persona. In un caso significativo, una Azienda Pubblica con bilancio annuale pari a 30 milioni di euro ha realizzato, tra il 2017 e il 2019, una serie di interventi volti a migliorare l'efficienza energetica di una sede operativa collocata all'interno di un edificio storico tutelato dalla Soprintendenza – l'ex granaio dei Duchi Estensi, risalente al XV secolo. La struttura ospitava, oltre ai servizi sociali delegati dal Comune, 65 posti letto suddivisi in un Nucleo di Alta Intensità Assistenziale (AIA), un nucleo speciale temporaneo per persone con demenze, e un centro diurno per utenti non autosufficienti. A questi si aggiungevano 120 posti letto di Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA), gestiti da un Ente accreditato.

Tra le azioni prioritarie, il completo ridisegno della rete dell'acqua calda sanitaria – con sezionamento e sostituzione delle tubazioni – ha permesso di contenere le perdite dovute all'usura e di ridurre il rischio di proliferazione di *Legionella pneumophila*. Contestualmente, è stato installato un nuovo gruppo frigorifero per garantire il *comfort* termico nei mesi estivi, mentre il sistema di riscaldamento è stato potenziato con la sostituzione dello scambiatore di calore (alimentato da geotermia) e il rinnovamento delle Unità di Trattamento Aria (UTA). L'integrazione di un avanzato sistema di monitoraggio ha consentito una gestione ottimale degli impianti e una regolazione puntuale delle temperature nei diversi ambienti della struttura.

Gli interventi sono stati completati dalla sostituzione dell'illuminazione tradizionale con sistemi LED ad alta efficienza, con un conseguente abbattimento dei consumi energetici. Tali azioni, oltre a rispondere a criteri di sostenibilità ambientale, hanno contribui-



to a migliorare la qualità dell'assistenza e le condizioni di vivibilità per gli ospiti della struttura.

Esperienze come questa dimostrano come anche in contesti caratterizzati da vincoli strutturali e finanziari sia possibile avviare percorsi di sosteni-

bilità ambientale coerenti con la missione socio-sanitaria delle aziende. Tuttavia, affinché tali iniziative producano un impatto duraturo, è necessario superare l'approccio frammentario e orientarsi verso una trasformazione sistemica dell'intero settore.

Conclusioni

La transizione verso una sanità sostenibile non può ridursi all'adozione di singole iniziative ecologiche, ma richiede una trasformazione sistemica dell'intera catena del valore: dalle decisioni strategiche del *management* alla gestione delle risorse, fino all'erogazione dei servizi. Un tale cambiamento esige il coinvolgimento attivo di tutti i livelli organizzativi e una *leadership* capace di orientare il Servizio Sanitario verso una cultura della sostenibilità.

Per garantire un futuro sano alle generazioni che verranno, la sanità pubblica deve assumere un

ruolo guida non solo nella tutela della salute delle persone, ma anche nella salvaguardia del pianeta.

Affinché questo percorso sia efficace e duraturo, è indispensabile il supporto di una regia istituzionale, regionale o nazionale, in grado di garantire risorse dedicate e strumenti di pianificazione coerenti. Le aziende sanitarie, infatti, operano in un contesto finanziario fortemente vincolato, che rende difficile sostenere autonomamente investimenti strutturali, anche quando essenziali per il funzionamento ordinario.

Bibliografia

- Cissé G., McLeman R., Adams H., Aldunce P., Bowen K., Campbell-Lendrum D., ..., Toussaint F. (2022), *Health, Wellbeing and the Changing Structure of Communities*. In: *Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability. IPCC Sixth Assessment Report*. Chapter 7 (1041-1130). Accesso da: https://report.ipcc.ch/ar6/wg2/IPCC_AR6_WGII_FullReport.pdf.
- Copernicus Climate Change Service (2024), *Climate bulletin: Global temperature trends*. European Commission. Accesso da: <https://climate.copernicus.eu/climate-bulletins>.
- Dipartimento della Protezione Civile, Presidenza del Consiglio dei Ministri (2018), decreto legislativo n. 1 del 2 gennaio 2018: Codice della protezione civile. *Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 17 del 22 gennaio 2018*.
- Dipartimento della Protezione Civile, Presidenza del Consiglio dei Ministri (2021), Direttiva del Presidente del Consiglio dei Ministri del 30 aprile 2021 - Indirizzi di predisposizione dei piani di Protezione Civile. *Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 160 del 6 luglio 2021*.
- FAO, IFAD, UNICEF, WFP & WHO (2021), *The State of Food Security and Nutrition in the World 2021. Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all*, Rome, FAO. Accesso da: <https://doi.org/10.4060/cb4474en>.
- Hayes K., Blashki G., Wiseman J., Burke S., Reifels L. (2018), *Climate change and mental health: risks, impacts and priority actions*, *International journal of mental health systems*, 12, 28. <https://doi.org/10.1186/s13033-018-0210-6>.
- Health Care Without Harm & Arup (2019), *Health Care's Climate Footprint: How The Health Sector Contributes To The Global Climate Crisis And Opportunities For Action*. *Health Care Without Harm Climate-smart health care series Green Paper Number One*. Accesso da: https://global.noharm.org/sites/default/files/documents-files/5961/HealthCaresClimateFootprint_092319.pdf.
- Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) (2022), *Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report*. Accesso da: https://report.ipcc.ch/ar6/wg2/IPCC_AR6_WGII_FullReport.pdf.
- Istituto Superiore di Sanità (2022), *One Health. Salute globale e disuguaglianze di salute*. Accesso da: <https://www.iss.it/one-health#:~:text=La%20visione%20olistica%20One%20Health,dell'ecosistema%20siano%20legate%20indissolubilmente>.



- MARTUZZI M. (2024), *Sostenibilità ambientale: impatto. Corso di Management e Leadership in Healthcare*. Università LIUC Carlo Cattaneo, Castellanza (VA). Luglio 2024.
- National Health Service (NHS) (2020), *Delivering a 'Net Zero' National Health Service. Report*. Accesso da: <https://www.england.nhs.uk/greenernhs/a-net-zero-nhs/>.
- Practice Greenhealth (2021), *Waste: Understand hospital waste streams, how to measure them, and how to reduce waste at your facility*. Accesso da: <https://practicegreenhealth.org/topics/waste/waste-0>.
- ROMANELLO M., WALAWENDER M., HSU S.C., MOSKELAND A., PALMEIRO-SILVA Y., SCAMMAN D., ... COSTELLO A. (2024), *The 2024 report of the Lancet Countdown on health and climate change: facing record-breaking threats from delayed action*, *The Lancet*, 404(10465), 1847-1896.
- SALAS R.N., MAIBACH E., PENCHEON D., WATTS N., FRUMKIN H. (2020), *A pathway to net zero emissions for healthcare*, *BMJ (Clinical research ed.)*, 371, m3785. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3785>.
- SHAH A., GUSTAFSSON L. (2024), *U.S. Health Care Workers Want Their Employers to Address Climate Change*, *Commonwealth Fund*. <https://doi.org/10.26099/j1ra-t957>.
- United Nations (1987), *Our Common Future. Report of the World Commission on Environment and Development: Our Common Future*. Accesso da: <https://www.are.admin.ch/are/en/home/media/publications/sustainable-development/brundtland-report.html>.
- United Nations (2024), *What Is Climate Change?*. Accesso da: <https://www.un.org/en/climatechange/what-is-climate-change>.
- WATTS N., AMANN M., ARNELL N., AYE-B-KARLSSON S., BEAGLEY J., BELESOVA K., ..., COSTELLO A. (2021), *The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises*, *Lancet* (London, England), 397(10269), 129-170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32290-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32290-X).
- World Health Organization (1998), *Sustainable development*, in: *Health Promotion Glossary*, Section II: Extended List of Terms. WHO/HPR/HEP/98.1. Accesso da: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HPR-HEP-98.1>.
- World Health Organization (2022), *Ambient (outdoor) air pollution: Key facts, Fact sheet*. Accesso da: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
- World Health Organization (2024), *Climate Change*. Accesso da: https://www.who.int/health-topics/climate-change#tab=tab_1.



►► L'arte di dirigere in sanità: tra vincoli e visione

F. Convenga¹, E. Croce¹, F. Roll², T. Leggieri³, L.F.M. Stucchi⁴,
B. Mazzei⁴, G. Boscagli⁴, M. Morlotti⁴, A. Malingher⁵

Introduzione

L'orizzonte temporale delle Aziende sanitarie è tradizionalmente limitato al *budget* annuale stabilito dalle Regioni. Se da un lato l'amministrazione 'tradizionale' dei servizi sanitari si concentra sul rispetto di leggi e regolamenti (Huebner & Flessa, 2022), dall'altro una strategia aziendale efficace richiede attenzione all'efficienza operativa e allo sviluppo delle potenzialità a lungo termine. In un settore complesso come quello sanitario, distinguere tra gestione e amministrazione può influire profondamente sull'efficacia e l'efficienza dei servizi offerti. In questo contesto, tale differenza non è meramente terminologica, ma riflette due approcci profondamente diversi alla *leadership* e alla *governance* delle organizzazioni.

L'amministrazione si concentra principalmente sulle attività operative quotidiane, sulla rapida risoluzione delle problematiche contingenti e sull'ottimizzazione delle risorse disponibili, siano esse umane, finanziarie o strutturali. Tale approccio è essenziale per garantire il funzionamento regolare dell'organizzazione nel breve termine e per rispondere efficacemente alle sfide immediate. La gestione strategica, invece, abbraccia una visione molto più ampia, che riguarda la pianificazione a lungo termine, la capacità di anticipare e interpretare le tendenze future del settore, nonché la volontà di innovare costantemente per adattarsi ai cambiamenti del mercato e alle esigenze mutevoli dei pazienti (Croce, 2024). La prospettiva olistica richiede una profonda comprensione del contesto economico, sociale e tecnologico in cui opera l'organizzazione, al fine di formulare strategie efficaci per il futuro. In un'epoca caratterizzata da sfide sanitarie sempre più complesse e in continua evoluzione – dalla

pressione sui costi alla necessità imprescindibile di migliorare costantemente la qualità delle cure erogate, passando per l'integrazione di nuove tecnologie e l'adeguamento alle mutevoli aspettative dei pazienti – comprendere e applicare correttamente questi due paradigmi diventa cruciale per il successo e la sostenibilità a lungo termine delle istituzioni.

La figura del *manager* assume un ruolo determinante nella gestione delle strutture sanitarie, poiché le competenze di un dirigente possono fare la differenza nel raggiungimento del successo e nel miglioramento dei servizi. Di seguito, le principali competenze richieste nella direzione sanitaria (decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999, art. 13) per garantire il successo e la sostenibilità a lungo termine della struttura:

- **Competenze gestionali:** si ingloba sotto questa voce l'insieme di capacità e di conoscenze che permettono al dirigente di gestire al meglio l'impresa.
- **Competenze relazionali:** si richiede che un dirigente riesca a organizzare al meglio le risorse umane a sua disposizione, evitando conflitti e guidando i singoli dipendenti verso il fine comune.
- **Competenze tecniche:** un *manager* deve conoscere gli strumenti gestionali e collegati alla produzione, che caratterizzano la sua azienda.

Solo attraverso un'equilibrata combinazione di una solida amministrazione delle operazioni quotidiane e di una visione gestionale strategica e innovativa, le organizzazioni potranno affrontare con successo le sfide attuali e future, garantendo al contempo un'assistenza sanitaria di qualità e un costante miglioramento delle prestazioni erogate.

¹ LIUC Business School

² ATS Città Metropolitana di Milano

³ ASST Nord Milano

⁴ ASST Lariana

⁵ ASST Crema



Nell'ambito della direzione di organizzazioni sociosanitarie complesse, emerge con chiarezza una distinzione fondamentale tra l'atto del "gestire" e quello dell'"amministrare". Pur essendo complementari, queste due funzioni si differenziano per obiettivi, strumenti e impatti organizzativi, rappresentando dimensioni fondamentali per garantire l'efficienza e la sostenibilità delle strutture.

La **gestione** si configura come un processo operativo e dinamico, focalizzato sulla pianificazione e sull'attuazione di azioni concrete in risposta alle esigenze organizzative e ai bisogni del contesto. Gestire significa affrontare le criticità con soluzioni innovative e immediate, guidando i cambiamenti organizzativi in maniera efficace. Un esempio emblematico di questa capacità si osserva nella risposta alla pandemia da Covid-19: la creazione di strutture dedicate, come hotel per l'isolamento e nuovi percorsi assistenziali per pazienti positivi, dimostra come la gestione richieda flessibilità, capacità decisionale e coordinamento delle risorse. Allo stesso tempo, percorsi dedicati per contrastare la carenza di infermieri e l'istituzione di *task force* distrettuali per supportare le strutture sociosanitarie evidenziano la capacità di guidare processi complessi con approccio organizzativo e strategico.

La gestione, dunque, si orienta al risultato concreto e alla trasformazione organizzativa, come accade nella programmazione delle politiche vaccinali che ha portato a tassi di copertura straordinari nelle residenze per anziani. La stessa logica si applica alla riorganizzazione di servizi territoriali, dove l'integrazione tra sociale e sanitario richiede un'azione costante di coordinamento e monitoraggio per ottimizzare l'utilizzo delle risorse e migliorare l'equità di accesso.

L'**amministrazione**, invece, assume un ruolo normativo e procedurale, finalizzato a garantire la sostenibilità economica, la trasparenza e il rispetto delle direttive. Amministrare significa predisporre strumenti di *governance*, bilanci e regolamen-

ti che costituiscono il quadro entro cui l'azione gestionale può concretizzarsi. La definizione di procedure formali, come l'approvazione di bilanci preconsuntivi e consuntivi o l'elaborazione di accordi con enti del terzo settore, rappresenta un elemento imprescindibile per la stabilità e la coerenza dell'organizzazione. L'attivazione di convenzioni e regolamenti aziendali, ad esempio, abilita la creazione di spazi di dialogo con gli *stakeholder* e favorisce la co-programmazione e co-progettazione di interventi mirati.

Tale distinzione non implica una separazione netta tra le due funzioni, bensì una loro complementarità. L'amministrazione fornisce il quadro strategico e regolatorio entro cui la gestione opera, mentre quest'ultima trasforma le decisioni normative in risultati tangibili. La predisposizione di linee guida e regolamenti per i *caregiver*, ad esempio, diventa un punto di partenza per tradurre tali direttive in azioni concrete, come l'attivazione di sportelli di accesso dedicati e percorsi formativi. Allo stesso modo, la definizione di protocolli e gare per la selezione di servizi complessi, quali trasporto e assistenza, consente alla gestione di realizzare interventi operativi che rispondano alle esigenze del territorio.

La differenza tra gestire ed amministrare trova quindi espressione nella loro interdipendenza: se l'amministrazione si occupa di delineare il quadro strategico e finanziario, la gestione ne rappresenta la realizzazione pratica attraverso l'innovazione, il monitoraggio e la capacità di adattamento. La sinergia è cruciale per affrontare sfide organizzative complesse, garantire continuità nei servizi e rispondere in modo tempestivo ai bisogni emergenti della comunità.

In ultima analisi, la capacità di coniugare gestione e amministrazione determina l'efficacia delle organizzazioni, trasformando le strategie in azioni concrete e favorendo il miglioramento continuo dei sistemi sociosanitari.

Autonomia della Direzione

L'autonomia gestionale e decisionale della Direzione delle aziende sanitarie costituisce un elemento cardine per una gestione strategica efficace ed efficiente, sia nel settore pubblico che in

quello privato (Lega *et al.*, 2013). Questa capacità di prendere decisioni rapide e mirate è cruciale per rispondere con flessibilità alle esigenze specifiche del territorio e dei pazienti. Tuttavia, nelle struttu-



re pubbliche, tale autonomia è spesso limitata da una burocrazia complessa e da controlli imposti dagli organi centrali, che osteggiano il ruolo di *leadership* strategica dei Direttori, riducendo la possibilità di innovare e di adattare i servizi alle necessità in evoluzione dei pazienti. Una maggiore autonomia decisionale permette al *management* di allocare con flessibilità le risorse umane, tecnologiche e finanziarie in base alle effettive priorità e ai bisogni mutevoli dell'utenza. Si possono così ridisegnare i modelli organizzativi, introdurre innovazioni nei percorsi di cura, investire in nuove tecnologie sanitarie e adattare continuamente l'offerta di servizi al mutare delle esigenze epidemiologiche e delle aspettative dei pazienti.

Negli ultimi 15 anni l'autonomia dei Direttori Generali si è pesantemente ridotta, sulla base di un principio per il quale con un maggior controllo centrale (Stato-Regioni), gli obiettivi strategici sarebbero stati sicuramente raggiunti. Nella realtà questo fenomeno non ha portato i risultati sperati ma ha generato un fenomeno che possiamo definire con la parola "attendismo". Quello che occorre in ogni Azienda, oltre alle inevitabili indicazioni su

strategie e obiettivi, è la proattività delle Direzioni e la loro capacità e autonomia di incidere sui territori di riferimento.

L'autonomia gestionale risulta più efficace se stimolata nella sua responsabilità e non vicariata dalle funzioni centrali. Solo così le decisioni potranno essere più adeguate al contesto diverso nei vari territori.

Risulta evidente che l'autonomia gestionale non dovrebbe mai tradursi in una mancanza di controlli e responsabilità. È necessario prevedere, sia verso gli enti regolatori che verso la comunità di riferimento, adeguati meccanismi di *accountability* che impegnino i vertici aziendali a giustificare le proprie scelte strategiche e a dimostrare il perseguimento di obiettivi di salute pubblica, qualità delle cure, efficienza operativa e sostenibilità economica. Solo un adeguato bilanciamento tra autonomia gestionale e responsabilità verso gli *stakeholder* può consentire alle organizzazioni di beneficiare appieno del valore aggiunto delle competenze manageriali dei propri direttori, traducendole in migliori *performance* cliniche, economiche e di soddisfazione dell'utenza.

La motivazione del personale – La cultura aziendale come fattore distintivo

In un contesto efficiente, il personale rappresenta il cuore pulsante dell'organizzazione (Crist-Grundman, & Mulrooney, 2011). La sua motivazione è imprescindibile per garantire prestazioni di qualità e conseguire gli obiettivi strategici aziendali. Come evidenziato da Lega *et al.* (2013), il coinvolgimento attivo dei professionisti sanitari nei processi decisionali e gestionali può contribuire significativamente al miglioramento delle *performance* organizzative. In tale ambito, la motivazione del personale riveste un ruolo fondamentale per l'efficacia e la produttività delle strutture.

Una cultura aziendale solida e condivisa può rappresentare un fattore chiave per incentivare la motivazione del personale. La cultura organizzativa, ovvero l'insieme di valori, credenze, pratiche e comportamenti che caratterizzano un'istituzione sanitaria (Fiore, 2009), non solo ne definisce l'identità, ma influenza profondamente la qualità dei servizi erogati. Il processo di auto-riflessione e auto-definizione della propria cultura è essen-

ziale per costruire un'identità riconoscibile, capace di attrarre e trattenere talenti e risorse umane qualificate.

In primo luogo, il nostro settore sta affrontando una crisi di motivazione del personale, causata da molteplici fattori quali il *burnout* derivante da carichi di lavoro eccessivi, la mancanza di riconoscimento professionale e l'eccessiva burocratizzazione (West, Dyrbye, & Shanafelt, 2018). Il rischio è quello di compromettere la qualità dei servizi e la sostenibilità a lungo termine del servizio. Per affrontare questa sfida e motivare il personale, è fondamentale che ogni professionista trovi un equilibrio tra la propria missione personale e la cultura dell'azienda in cui opera. Quando valori e obiettivi aziendali sono condivisi, la motivazione individuale si trasforma in un potente motore per il miglioramento continuo, generando un ambiente di lavoro collaborativo e innovativo, in cui ciascun membro si sente parte integrante di un progetto più grande. In questa prospettiva, una cultura aziendale ben



strutturata diventa essenziale per creare un ambiente coinvolgente, sano e trasparente, favorendo un dialogo costruttivo e aperto tra tutte le risorse.

Per attuare questo stile gestionale occorre rivedere la struttura dei contratti collettivi (Dirigenza - Comparto) e l'impianto delle norme concorsuali ormai non più adeguate al contesto attuale.

In seconda istanza, la differenziazione strategica rappresenta un elemento chiave per le strutture sanitarie, specialmente in un contesto di crescente competizione. Per esempio, un grande ospedale potrebbe scegliere di concentrare le proprie risorse

su specialità di alta complessità, garantendo così servizi di eccellenza in aree specifiche. Allo stesso modo, un ospedale di dimensioni più contenute potrebbe orientarsi verso servizi di prossimità, come il pronto soccorso e l'assistenza ai pazienti cronici, rispondendo in modo più mirato alle esigenze del territorio locale. Tale differenziazione contribuisce ad evitare una competizione diretta tra strutture di diversa scala e vocazione, promuovendo piuttosto una collaborazione basata sulla complementarità dei servizi.

Conclusioni

In conclusione, mettere in luce la vera essenza delle aziende sanitarie non è solo un esercizio strategico, ma una responsabilità imprescindibile per i Direttori Generali. La diffusione di una cultura organizzativa solida e il riconoscimento delle caratteristiche distintive di ogni struttura sono fondamentali per costruire un'identità forte e riconoscibile, capace di unire i professionisti attorno a obiettivi comuni e condivisi. Favorire questo allineamento tra la missione personale dei dipendenti e la visione aziendale non solo alimenta il senso di appar-

tenenza, ma trasforma la motivazione individuale in un fattore di crescita collettiva.

Tale sinergia non è solo alla base del successo organizzativo, ma contribuisce anche a rendere il servizio più efficiente, equo e sostenibile nel lungo termine. I Direttori Generali hanno quindi il compito di guidare questo processo con una *leadership* consapevole e determinata, implementando strategie che valorizzino la natura unica di ogni realtà e promuovano una cultura aziendale capace di rispondere alle sfide del futuro con solidità e innovazione.

Bibliografia

- CRIST-GRUNDMAN D., MULROONEY G. (2011), *Effective Workforce Management Starts With Leveraging Technology, While Staffing Optimization Requires True Collaboration*. *Nursing Economics*, 29(4).
- CROCE D. (2024), *Strategia e Governance*. Corso di Management e Leadership in Healthcare. Università LIUC Carlo Cattaneo, Castellanza (VA). Giugno 2024.
- Decreto legislativo n. 229 (1999). *Articolo 13 - Modificazioni all'articolo 15 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*. 19 giugno 1999.
- LEGA F., PRENESTINI A., SPURGEON P. (2013), *Is management essential to improving the performance and sustainability of health care systems and organizations? A systematic review and a roadmap for future studies*, *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 16(1 Suppl), S46-S51. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.10.004>.
- FIORE B. (2009), *Metodi e tecniche di analisi organizzativa per lo studio delle organizzazioni come culture: descrizione, analisi e applicazione al settore sanitario*, *Mecosan*.
- HUEBNER C., FLESSA S. (2022), *Strategic management in healthcare: a call for long-term and systems-thinking in an uncertain system*, *International journal of environmental research and public health*, 19(14), 8617.
- WEST C.P., DYRBYE L.N., SHANAFELT T.D. (2018), *Physician burnout: contributors, consequences and solutions*, *Journal of internal medicine*, 283(6), 516-529.