

"ANALISI DEL PERCORSO  
OTTIMALE NELLA GESTIONE DEI  
PAZIENTI POST ALLO-HSCT A  
RISCHIO DI RI-ATTIVAZIONE DEL  
CITOMEGALOVIRUS"

RESPONSABILE SCIENTIFICO

**Prof. Americo Cicchetti**

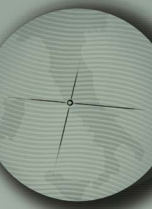
GRUPPO DI LAVORO

**Dott. Luca Giorgio**

**Dott. Michele Basile**

**Dott.ssa Roberta Laurita**

**Dott.ssa Alessandra Pernice**



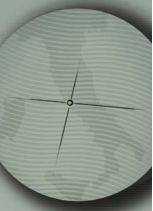
QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



# Indice

	<b>EXECUTIVE SUMMARY .....</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>CAPITOLO 1</b>	
	<b>ASPETTI PRELIMINARI E DI CONTESTO .....</b>	<b>5</b>
	<b>1.1 IL TRAPIANTO ALLOGENICO E LE PATOLOGIE AD ESSO CORRELATE .....</b>	<b>5</b>
	<b>1.2 IL POST TRAPIANTO .....</b>	<b>5</b>
	<b>1.3 IL CITOMEGALOVIRUS (CMV) .....</b>	<b>5</b>
	<b>1.4 LE OPZIONI TERAPEUTICHE E LA PROFILASSI NEL POST ALLO-HSCT .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>CAPITOLO 2</b>	
	<b>I PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALI .....</b>	<b>7</b>
	<b>2.1 L'ANALISI DELLO STATO DELL'ARTE DEI PDTA IN ITALIA .....</b>	<b>8</b>
	<b>2.2 L'ANALISI DEGLI OBIETTIVI .....</b>	<b>9</b>
	<b>2.3 L'ANALISI DELLA PROGETTAZIONE DEL PERCORSO .....</b>	<b>9</b>
	<b>2.4 L'ANALISI DELLA DESCRIZIONE DEL PERCORSO .....</b>	<b>10</b>
	<b>2.5 LA VALUTAZIONE DELL'IMPATTO .....</b>	<b>10</b>
	<b>2.6 IL TEAM MULTIDISCIPLINARE .....</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>CAPITOLO 3</b>	
	<b>IL PROGETTO .....</b>	<b>13</b>
	<b>3.1 OBIETTIVO DEL PROGETTO .....</b>	<b>13</b>
	<b>3.2 ANALISI DELLA LETTERATURA E DELLE LINEE GUIDA .....</b>	<b>13</b>
	<b>3.3 ANALISI DELLO STATO DELL'ARTE .....</b>	<b>13</b>
	<b>3.4 L'ANALISI SUL CAMPO: LA GESTIONE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE NEI 4 CENTRI OGGETTO DI ANALISI .....</b>	<b>15</b>
	<b>3.4.1 FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS (ROMA) .....</b>	<b>16</b>
	<b>3.4.2 L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I .....</b>	<b>17</b>
	<b>3.4.3 L'AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI BARI .....</b>	<b>19</b>
	<b>3.4.4 L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA POLICLINICO S.ORSOLA-MALPIGHI .....</b>	<b>20</b>
	<b>3.5 SINTESI DEI FOCUS GROUP .....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>CAPITOLO 4</b>	
	<b>LA PROPOSTA DEL MODELLO OTTIMALE DELLA GESTIONE DEI PAZIENTI POST ALLO-HSCT A RISCHIO DI RI-ATTIVAZIONE DEL CITOMEGALOVIRUS .....</b>	<b>23</b>
	<b>4.1 IL MODELLO OTTIMALE .....</b>	<b>23</b>
	<b>4.2 SINTESI DEL PERCORSO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A ALLO-HSCT A RISCHIO RIATTIVAZIONE CMV .....</b>	<b>23</b>
	<b>4.2.1 FASE DI DIAGNOSI .....</b>	<b>24</b>
	<b>4.2.2 POST-TRAPIANTO .....</b>	<b>25</b>
	<b>4.2.3 FOLLOW-UP .....</b>	<b>26</b>
	<b>4.2.4 L'UTILIZZO DI STRUMENTI DIGITALI .....</b>	<b>26</b>
	<b>4.2.5 L'INNOVAZIONE TECNOLOGICA: L'UTILIZZO DELLA PROFILASSI .....</b>	<b>27</b>
	<b>4.3 GESTIONE MULTIDISCIPLINARE .....</b>	<b>27</b>
	<b>4.4 SET DI INDICATORI .....</b>	<b>29</b>



**5    CAPITOLO 5**

<b>ANALISI ECONOMICA DEL PERCORSO OTTIMALE E IL VALORE DELLA PROFILASSI NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI POST ALLO-HSCT A RISCHIO DI RI-ATTIVAZIONE DEL CITOMEGALOVIRUS .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1    ACTIVITY BASED COSTING ANALYSIS .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1.1    DATI DI EFFICACIA.....</b>	<b>33</b>
<b>5.1.2    DATI DI COSTO.....</b>	<b>34</b>
<b>5.1.3    RISULTATI.....</b>	<b>35</b>
 <b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	 <b>36</b>
 <b>ALLEGATO A .....</b>	 <b>38</b>



# Executive Summary

## RAZIONALE

Il citomegalovirus (CMV) è un virus diffuso a livello globale, è molto comune e può infettare chiunque. Una volta contratta l'infezione, il virus rimane latente all'interno dell'organismo per tutta la vita, ma può riattivarsi in caso di indebolimento del sistema immunitario. Particolare rilevanza clinica può assumere l'infezione nei pazienti che vanno incontro ad un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e sono anche CMV-positivi. Questi pazienti sono infatti ad alto rischio di sviluppare una riattivazione dell'infezione da CMV, specialmente durante i primi 100 giorni successivi al trapianto. Dai dati presenti in letteratura si stima che la diffusione dell'infezione da citomegalovirus interessi tra il 60% e il 90% della popolazione. Per gestire l'infezione da CMV dopo allo-HSCT esistono due strategie:

- la **profilassi** con farmaci antivirali che viene intrapresa subito dopo il trapianto
- la cosiddetta **terapia pre-emptive (PET)**, che consiste nell'iniziare un trattamento precoce sulla base della sorveglianza attiva della viremia del CMV.

## OBIETTIVO

L'analisi si proponeva di:

- analizzare, sotto il profilo organizzativo, i modelli di presa in carico del paziente post allo-HSCT in 4 centri di eccellenza (scenario as is);
- definire il modello di presa in carico ideale con la definizione di specifici KPI per il monitoraggio dello stesso (scenario to be);
- dimostrare il valore farmacoeconomico della profilassi per la gestione dei pazienti post trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e CMV positivi (R+).

## METODOLOGIA

Il progetto si è articolato in quattro fasi

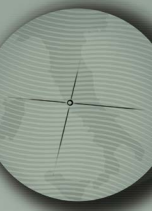
così composte:

- analisi della letteratura e delle linee guida;
- analisi dei modelli organizzativi;
- analisi dei modelli organizzativi in *real life* in 4 centri condotta attraverso specifici focus group;
- elaborazione della proposta del modello ottimale.

L'analisi della letteratura disponibile, delle linee guida e dei modelli organizzativi presenti sul territorio nazionale ha permesso l'identificazione dello stato dell'arte dell'organizzazione del processo di cura con particolare riferimento a tre differenti dimensioni: clinica, organizzativa ed economica. In seguito a tale fase, è stata sviluppata una survey, che è stata utilizzata come guida per la discussione in focus group. Oltre ai dati e alle pubblicazioni presenti in letteratura, per l'analisi dello scenario iniziale di presa in carico del paziente, sono stati coinvolti, attraverso focus group dedicati, i seguenti centri:

- Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (Roma);
- Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I (Roma);
- Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari;
- Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola – Malpighi.

La scelta del focus group è derivata da un'attenta analisi delle possibili modalità di rilevazione dei dati in seguito alla quale è emersa la rilevanza di tale strumento con particolare riferimento ai progetti di ricerca e alla raccolta di dati di tipo qualitativo. Inoltre, i focus group - utili per analizzare le complessità dei percorsi di cura dei pazienti - favoriscono l'interazione ed il confronto sia professionale che personale tra professionisti sanitari coinvolti portando alla luce dati che non sarebbero altrimenti recuperabili con la stessa efficacia (es. interviste singole; Duggleby 2005). Ai focus group hanno preso parte i seguenti professionisti: ematologo, infermiere e microbiologo.



## IL MODELLO OTTIMALE DI PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE POST ALLO-HSCT: PUNTI CHIAVE

Il processo sopra delineato ha consentito, partendo da un'attenta analisi critica dei modelli di presa in carico emersi nei 4 centri di riferimento, di elaborare una proposta di modello ottimale che si basa sui seguenti pilastri principali:

- percorso di cura integrato sempre più orientato alla medicina di prossimità, in ottica di deospedalizzazione;
- supporto digitale;
- gestione multidisciplinare;
- sistemi informativi integrati;
- sistema di monitoraggio e controllo delle performance attraverso l'introduzione di indicatori per la valutazione e il miglioramento del percorso.

In particolare, la proposta di modello di presa in carico del paziente prevede, nella fase di post trapianto, l'impiego della profilassi tempestiva (giorno 0) al fine di prevenire, come dimostrato da dati presenti in letteratura (Restelli et al., 2019; Malagola et al., 2020), potenziali complicanze con un conseguente impatto positivo in termini di:

- minori riattivazioni del CMV;

- minore incidenza di reinfezioni da CMV e malattia conclamata;
- minori ri - ospedalizzazioni;
- minori decessi.

## IL VALORE DELLA PROFILASSI NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE POST ALLO-HSCT

Dall'analisi economica condotta emerge come il ricorso alla profilassi rappresenti un investimento per le strutture sanitarie e il SSN nel suo complesso. In particolare, dalla simulazione effettuata considerando una coorte ipotetica di 1.000 pazienti post allo-HSCT a rischio di riattivazione di CMV (R+), si evince come investendo circa €16.860.026 nella profilassi, nella fase di post trapianto, si eviterebbero 360 casi di infezioni da CMV e €261.440 costi correlati. Tale strategia consentirebbe inoltre di ridurre il numero di casi di CMV (20 vs 120/1.000 pazienti) con un conseguente risparmio in termini di costi di gestione della patologia, di ri-ospedalizzazioni, di infezioni ospedaliere, nonché della probabilità di rigetto successiva al trapianto, per un risparmio globale pari a €2.756.217. Ne consegue che l'impiego della profilassi in questa categoria di pazienti rappresenta un investimento fondamentale per il SSN nel suo complesso non solo sotto il

TABELLA 1

ELEMENTI CHIAVE DEL MODELLO DI GESTIONE DEI PAZIENTI POST TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO A RISCHIO DI ATTIVAZIONE DI CMV R+

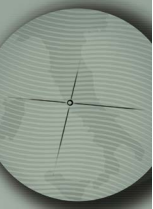
<b>1. Diagnosi</b>	Nella fase di diagnosi sono effettuate le <b>analisi</b> per rilevare la presenza nel siero di <b>Ab IgM e IgG anti-CMV</b> prima del trapianto così da determinare il rischio di un'infezione primaria da CMV e la riattivazione in seguito al trapianto.
<b>2. Post-trapianto</b>	Si conferma che nel post trapianto, per i pazienti R+ è fondamentale seguire le linee guida affinché la riattivazione del CMV possa essere evitata, sottoponendo tempestivamente i pazienti alla <b>profilassi</b> , come previsto dal consensus GITMO, SITO, AMCLI.
<b>3. Follow-up</b>	Successivamente in seguito al trapianto deve essere effettuata la <b>DNA-emia</b> . La DNA-emia viene effettuata: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogni settimana nel primo trimestre post trapianto;</li> <li>• ogni due settimane nel secondo trimestre post trapianto;</li> <li>• successivamente una volta al mese fino a quando sarà terminata la profilassi/terapia della GVHD.</li> </ul> Di fondamentale importanza, nella fase di follow up, è il ruolo del supporto digitale e della telemedicina per poter gestire i pazienti tempestivamente in remoto, prevenendo così potenziali rischi per il paziente, in ottica di sua centralità nel percorso di presa in carico.

profilo organizzativo, come sopra esplicitato, ma anche sotto il profilo farmaco-economico e sociale per il SSN, i pazienti e la società nel suo complesso.

Occorre inoltre evidenziare, alla luce dello scenario attuale particolarmente segnato

dalla pandemia COVID19, come il modello di presa in carico ottimale sopra presentato, che promuove l'uso della profilassi, ben si concilia con la necessità di accelerare il processo di deospedalizzazione dei pazienti, in ottica di medicina di prossimità.

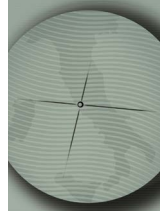




QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 3

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH





# 1. Aspetti preliminari e di contesto

## 1.1 IL TRAPIANTO ALLOGENICO E LE PATOLOGIE AD ESSO CORRELATE

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche è un'importante opzione terapeutica per la cura di numerose patologie ematologiche sia acquisite (aplasia midollare, neoplasie ematologiche) che congenite (emoglobinopatie). Lo scopo del trapianto è sostituire il compartimento emopoietico deficitario del paziente con un patrimonio di cellule staminali in grado di ricostruire e sostenere la normale attività emopoietica ed immunitaria a lungo termine (AIL, 2020).

Le tipologie di trapianti che ad oggi trovano impiego nella pratica clinica delle cellule staminali sono principalmente due:

- il trapianto autologo (o autotrapianto);
- il trapianto allogenico.

Il primo trova la sua applicazione nel contesto neoplastico e prevede l'utilizzo di cellule staminali emopoietiche prelevate dal paziente stesso in momenti clinicamente favorevoli (remissione clinica) e conservate fino al momento del trapianto. La funzione relativa a tale pratica clinica è quella di ristabilire il processo di produzione delle cellule del sangue (c.d. *emopoiesi*) in pazienti che vengono sottoposti a trattamenti chemio/radioterapici mieloablativi atti alla completa eradicazione della patologia neoplastica. Pertanto, tale approccio non ha una funzione immunoterapeutica per contrastare la malattia di base.

Il trapianto allogenico, invece, prevede che le cellule staminali vengano isolate da un donatore sano. Questa tipologia di trapianto è in grado di diminuire il rischio di ricaduta neoplastica e viene applicato anche a patologie non neoplastiche. Esistono diversi tipi di trapianto allogenico che prevedono schemi terapeutici differenti e hanno conseguenze variabili in base al tipo di patologia, all'età del paziente ed al regime di condizionamento (Copeland E. et al, 2006). È possibile identificare le diverse tipologie

dei trapianti sulla base della relazione tra donatore e ricevente.

## 1.2 IL POST TRAPIANTO

Conseguentemente al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche è necessario monitorare i pazienti al fine di valutare l'esito della procedura. Nella fase di monitoraggio, infatti, si valutano: la funzionalità emopoietica, l'origine delle cellule mature nel ricevente ed il tempo di ripresa della funzione immunitaria.

La valutazione dell'attecchimento delle cellule staminali è la prima analisi che viene effettuata mediante la quantificazione delle sottopopolazioni emopoietiche presenti nel sangue periferico attraverso la conta emocromocitometrica al fine di avere una stima della produttività midollare.

Successivamente alla valutazione dell'attecchimento delle cellule staminali viene effettuata la valutazione della ricostruzione del sistema immunitario. Tale valutazione è una procedura fondamentale per il monitoraggio dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico. Infatti, l'insorgenza di infezioni opportunistiche, la ricaduta neoplastica e lo sviluppo di neoplasie secondarie sono fenomeni in ultima analisi imputabili ad un alterato funzionamento dell'immunità. La cinetica del recupero immunitario può essere suddivisa in tre fasi in base alla suscettibilità ad agenti infettivi ed alle tipologie di cellule immunitarie presenti nel sangue periferico (Mackall et al, 2009):

- *fase pre-attecchimento;*
- *fase precoce post-attecchimento;*
- *fase inoltrata post-attecchimento.*

## 1.3 IL CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Il citomegalovirus (CMV) è un virus diffuso a livello globale, è molto comune e può infettare chiunque. Una volta contratta

l'infezione, il virus rimane latente all'interno dell'organismo per tutta la vita, ma può riattivarsi in caso di indebolimento del sistema immunitario.

L'infezione, che viene contratta spesso nell'infanzia e nell'adolescenza, decorre in molti casi in modo asintomatico o con sintomi modesti: si riscontrano invece forme gravi nei pazienti che, per cause svariate, si trovano in uno stato di compromissione del sistema immunitario, fra cui classicamente i malati di AIDS e gli individui trapiantati in terapia immunosoppressiva. In questo caso può svilupparsi la malattia, con coinvolgimento di vari organi, dal polmone al rene. Si stima che l'infezione da citomegalovirus sia talmente diffusa da interessare tra il 60% e il 90% della popolazione e che in Italia vi siano, ogni anno, 1000 casi di infezione congenita di neonati, ossia casi in cui una donna incinta che contrae l'infezione da CMV durante la gravidanza, trasmette il virus al feto (Restelli et al., 2019).

Particolare rilevanza clinica può assumere l'infezione nei pazienti che vanno incontro ad un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e sono anche CMV-positivi: questi pazienti, in trattamento con farmaci antirigetto che riducono le loro difese immunitarie, sono infatti ad alto rischio di sviluppare una riattivazione dell'infezione da CMV, specialmente durante i primi 100 giorni successivi al trapianto e la sieropositività del ricevente è associata ad un aumentato rischio di rigetto del trapianto e, più in generale, di morte.

Per gestire l'infezione da CMV dopo allo-HSCT esistono due strategie: la profilassi con farmaci antivirali che viene intrapresa subito dopo il trapianto e la cosiddetta terapia pre-emptive (PET), che consiste nell'iniziare un trattamento precoce sulla base della sorveglianza attiva della viremia del CMV. Peraltro, i farmaci antivirali anti-CMV attualmente disponibili hanno dimostrato di causare complicanze anche gravi, come tossicità renale o ematologica (Restelli et al., 2019).

#### 1.4 LE OPZIONI TERAPEUTICHE E LA PROFILASSI NEL POST ALLO-HSCT

La letteratura medica, ad oggi, suggerisce per la gestione dei pazienti post allo-HSCT a rischio di riattivazione del citomegalovirus le seguenti due strategie:

- **Profilassi:** Nel 2018 l'Agenzia europea per i medicinali - EMA ha espresso parere positivo all'approvazione di Letermovir, un nuovo antivirale sviluppato per prevenire l'infezione e la malattia da CMV negli adulti precedentemente esposti al virus e sottoposti a HSCT allogenico. Successivamente l'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, ha approvato la richiesta di rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale con conferimento dell'innovatività.
- Le società scientifiche, a seguire, hanno raccomandato la profilassi inserendole nelle linee guida. A livello europeo, l'European Conference on Infections in Leukaemia - ECIL ha introdotto, nelle linee guida, con il massimo grado di raccomandazione, la profilassi con letermovir. A livello nazionale, le società scientifiche GITMO, SITO e AMCLI hanno ribadito che la profilassi va iniziata immediatamente dopo il trapianto e proseguita fino al giorno 100 dal trapianto in un documento redatto a seguito di una consensus multidisciplinare.
- **Terapia Pre - emptive (PET):** La terapia pre-emptive (PET) consiste, invece, nell'iniziare un trattamento precoce, sulla base della sorveglianza attiva della viremia del CMV, basato sull'assunzione dei farmaci valganciclovir, ganciclovir, foscarnet. Pertanto, è fondamentale, nella fase post trapianto, il controllo della CMV PCR ad intervalli regolari per iniziare il trattamento in caso di riscontro di infezione asintomatica da CMV.



## 2. I percorsi diagnostico terapeutico assistenziali

I Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali – PDTA, conosciuti anche come percorsi critici, percorsi assistenziali, percorsi di assistenza integrata, piani di gestione dei casi, percorsi clinici o mappe di assistenza, sono utilizzati per pianificare e seguire in modo sistematico un programma di assistenza centrato sul paziente. In particolare, un PDTA è un intervento complesso funzionale al decision-making e all'organizzazione dei processi di cura rivolti ad un gruppo ben definito di pazienti nell'arco di un determinato intervallo di tempo (Vanhaecht et al., 2007). Le principali caratteristiche ascrivibili ad un PDTA sono (Schrijvers, van Hoorn and Huiskes, 2012):

- l'esplicita definizione degli obiettivi e degli elementi chiave della cura, basati sulle evidenze, le *best practice*, le aspettative dei pazienti e le caratteristiche di quest'ultimi;
- la facilitazione della comunicazione tra i membri del team e tra questi e i pazienti e i familiari;
- il coordinamento del processo di cura, con attenzione ai ruoli e alla sequenza delle attività del team multidisciplinare;
- la presenza di documentazione, il monitoraggio e la valutazione della varianza;
- l'identificazione delle risorse appropriate.

In sintesi, i PDTA sono piani di cura multidisciplinari, che definiscono la sequenza e l'intervallo temporale delle azioni necessarie per raggiungere gli outcome e gli obiettivi organizzativi con riferimento alla qualità, al contenimento dei costi, alla soddisfazione dei pazienti e all'efficienza (El Baz et al., 2007).

Il concetto di PDTA si riferisce, quindi, a specifiche linee guida che descrivono trattamenti, obiettivi, sequenza di attività e relative tempistiche necessarie al raggiungimento efficace degli obiettivi precedentemente elencati (Every et al., 2000).

Appare evidente che il tema dei percorsi affondi le proprie radici nei principi di miglioramento continuo della qualità, ponendo enfasi sul miglioramento dei processi clinici ed influenzando positivamente l'efficacia e l'efficienza (Panella et al., 2003). Il tema dei PDTA è oggi un tema fortemente discusso a livello nazionale e internazionale e lo dimostrano le molteplici definizioni rilevate dalla bibliografia che ne evidenziano l'ampia articolazione. Inoltre, la legislazione ha confermato l'importanza di tale tema attraverso il DM 70/2015 in cui vengono disciplinate le reti sul territorio nazionale, tra cui quelle oncologiche. La letteratura ha ampiamente dimostrato che la collaborazione tra i diversi attori coinvolti nel processo di cura di una patologia ha un impatto positivo sulla qualità della cura stessa. Gli strumenti utilizzati per la realizzazione di tale collaborazione possono riguardare due principali livelli: il livello regionale, che vede l'implementazione delle reti oncologiche e dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali e il livello aziendale in cui il focus è incentrato sull'implementazione dei team multidisciplinari.

In Italia, già da qualche anno, si è manifestata una crescente attenzione alla qualità delle cure e conseguentemente sono state alimentate molte iniziative sui PDTA con l'obiettivo di migliorare non solo la condizione relativa all'inequità delle cure ma anche di inappropriata spesa (Processi organizzativi, Percorsi e Reti. AIOM-CIPOMO). Infatti, la costruzione di un PDTA, partendo dalle migliori pratiche cliniche, a supporto di interventi coordinati permette il raggiungimento di migliori outcome di salute. Il PDTA, quale elemento fondamentale della rete oncologica e della rete tumori rari, apporta numerosi vantaggi non solo per il paziente ma anche per i professionisti sanitari ed il servizio sanitario nazionale (Mater et al., 2014).

## 2.1 L'ANALISI DELLO STATO DELL'ARTE DEI PDTA IN ITALIA

In primo luogo, è stata condotta l'analisi dei PDTA disponibili ed implementati sul territorio nazionale. Tale analisi è stata condotta raccogliendo la documentazione regionale inerente alla definizione dei percorsi diagnostici terapeutici, ad oggi implementati, relativi al trapianto di cellule staminali emopoietiche.

L'analisi è stata, quindi, condotta a partire da documenti regionali, interaziendali e aziendali che definiscono e delineano il PDTA delle patologie legate al trapianto di cellule staminali emopoietiche. Questi sono stati reperiti dal database PDTA - LAB, opportunamente integrato con una ricerca specifica sui siti internet delle Regioni, delle agenzie sanitarie regionali e delle singole organizzazioni sanitarie. A tal proposito occorre precisare che, sebbene il focus del progetto sia la definizione di un modello ottimale per la gestione del paziente affetto da citomegalovirus, la ricerca e la valutazione dei percorsi ha

riguardato la totalità del percorso del paziente che affronta il trapianto. Tale approccio è stato guidato dal fatto che i percorsi, per definizione, sono progettati sulla totalità del percorso del paziente.

Complessivamente, nel presente documento sono stati analizzati 8 PDTA così suddivisi: 3 documenti regionali legati ai linfomi, 1 documento regionale legato alla leucemia, 3 documenti regionali legati ai mielomi ed un documento aziendale relativo al percorso del GIC onco-ematologico.

I documenti sono stati analizzati sulla base di una checklist (Tabella 2), costruita partendo dalla letteratura e dalle evidenze scientifiche sul tema dei percorsi, in particolare quella che ne identifica le caratteristiche principali (Biagi B. et al., 2013). Per tale motivo, riflette e studia il grado di sviluppo e dettaglio delle principali caratteristiche di un PDTA, già discusse nel paragrafo precedente. Si segnala inoltre che nel condurre l'analisi si è proceduti separatamente per percorsi interaziendali e aziendali, in considerazione delle differenze esistenti tra le due tipologie di percorsi.

TABELLA 2

### LA CHECKLIST PER LA VALUTAZIONE DEI PERCORSI

MACRO AREE	CHECKLIST
<b>Background e obiettivi</b>	È stata effettuata un'analisi del contesto e sono state definite le motivazioni che sostengono la scelta della problematica clinica su cui costruire il PDTA?
	Gli obiettivi sono chiaramente identificati e declinati in funzione della standardizzazione delle pratiche di cura con riferimento a requisiti di sicurezza e appropriatezza?
<b>Progettazione del percorso</b>	È definito il tempogramma con le diverse fasi di progettazione, le modalità di implementazione del percorso e i momenti di valutazione dell'impatto?
	È stata prevista la predisposizione di una scheda cartacea o informatizzata che accompagna il paziente lungo il percorso per registrarne le fasi?
<b>Gruppo di lavoro multidisciplinare</b>	Sono definite le professionalità, le discipline e le funzioni dei partecipanti al gruppo di lavoro identificato per la costruzione del PDTA?
	È individuato il coordinatore del gruppo di lavoro?
	È previsto il coinvolgimento dei rappresentanti dei pazienti, ove possibile?
<b>Letteratura di riferimento</b>	Sono valutate le principali linee guida e le raccomandazioni scientifiche aggiornate?
	È documentata la bibliografia di riferimento?
<b>Criteri di eleggibilità</b>	È individuata la tipologia di pazienti oggetto del PDTA?
	Sono definiti i criteri di inclusione/esclusione dei pazienti?
<b>Descrizione del percorso</b>	Sono descritte le interfacce?
	È descritta la sequenza delle attività?

TABELLA 2

LA CHECKLIST PER LA VALUTAZIONE DEI PERCORSI	
MACRO AREE	CHECKLIST
<b>Descrizione del percorso</b>	È descritta la tempistica?
	Sono descritte le responsabilità?
<b>Descrizione del percorso</b>	Sono descritti gli snodi decisionali?
	Esistono modalità di rappresentazione grafica del percorso?
	È disponibile una versione per il paziente?
<b>Valutazione dell'impatto</b>	Sono stati definiti gli indicatori di processo?
	Sono definiti gli indicatori del percorso?
	Sono previste modalità di indagine della qualità percepita?
	Sono definite le modalità di raccolta dati?
	È prevista la valutazione sistematica dell'adesione e dei risultati rispetto alle attese?
<b>Modalità di diffusione e implementazione</b>	Sono definite le modalità di diffusione in azienda e, se del caso, all'esterno dell'azienda?
	Sono state previste attività formative e di educazione rivolte a: staff- pazienti – caregiver?
<b>Governo del percorso</b>	Sono definite le responsabilità a partire dalla identificazione del responsabile della gestione complessiva del percorso?
	È definito chi verifica l'applicazione e la manutenzione del percorso?
	È prevista la costituzione di un team multidisciplinare per la valutazione del paziente, ove appropriato?
<b>Miglioramento continuo</b>	Laddove si verificano scostamenti rispetto ai risultati e/o comportamenti attesi, sono avviate opportune azioni correttive?
<b>Focus su riabilitazione</b>	Nel PDTA sono dettagliate le attività e le responsabilità relative alla riabilitazione

Di seguito si porta una disamina delle macroaree considerate nei documenti sopra elencati.

## 2.2 L'ANALISI DEGLI OBIETTIVI

Nella prima area ci si è focalizzati sulla presenza e sul grado di definizione del background e degli obiettivi. Lo studio del background costituisce un aspetto cruciale nella definizione dei percorsi poiché ne contestualizza la patologia rispetto a stime di incidenza e prevalenza, fornendo quindi informazioni circa la rilevanza di quest'ultima all'interno del contesto, generalmente coincidente con l'ambito regionale. Queste informazioni sono tendenzialmente accompagnate, nei PDTA regionali, da dati relativi alla numerosità della casistica per DRG e struttura, dall'esplicitazione del modello organizzativo e da indicazioni circa

la rete di offerta di servizi.

In particolare, tali obiettivi risultano specificati in 5 PDTA su 8 individuati.

Tali Percorsi risultano finalizzati a: una maggiore omogeneizzazione e standardizzazione dell'iter di diagnosi, terapia del successivo periodo di osservazione; definizione dell'iter complessivo; fornire un'adeguata qualità degli interventi e dei tempi di completamento dei percorsi; personalizzare il trattamento in base all'età del paziente, alle caratteristiche biologiche della sua malattia, alle sue condizioni cliniche, con attenzione alla realizzazione delle risorse.

## 2.3 L'ANALISI DELLA PROGETTAZIONE DEL PERCORSO

La seconda macro-area della checklist sopra riportata indaga gli aspetti relativi alla progettazione del percorso e all'implementazione



dello stesso. La presenza del tempogramma risponde alla necessità di identificare chiaramente le fasi di progettazione, implementazione e valutazione del percorso, definendo le diverse attività, le risorse disponibili, le attività da svolgere e le tempistiche. L'analisi condotta ha messo in risalto come tale aspetto è esplicitato ed inserito nei PDTA relativi al paziente affetto da mieloma multiplo del A.O. San Giovanni Addolorata (RM) e al gic linfomi e disordini linfoproliferativi cronici (Regione Piemonte). La predisposizione di una scheda cartacea o informatizzata risponde, invece, alla logica di avere uno strumento che accompagni il paziente nel "cammino". In aggiunta, tale scheda è finalizzata a registrare eventuali scostamenti rispetto a quanto pianificato dal percorso stesso. In questo caso, se ne riscontra una scarsa diffusione, essendo esplicitato solo nei PDTA della Rete Ematologica della Regione Lombardia e della Regione Piemonte.

#### 2.4 L'ANALISI DELLA DESCRIZIONE DEL PERCORSO

La metodologia utilizzata per la creazione del PDTA prevede la definizione delle singole attività. Esaminando i diversi PDTA a livello regionale, la descrizione delle interfacce risulta assente in tutti i PDTA.

La sequenza delle attività, che si sostanzia in una serie di azioni che consentono di raggiungere il risultato atteso, è fondamentale per la comprensione del percorso e per l'identificazione delle risorse e delle attività critiche. Tuttavia, nei percorsi in cui tale sequenza è esplicitata, il grado di dettaglio con cui questa è descritta risulta generalmente medio. Le tempistiche, invece, generalmente sono riportate con riferimento a specifiche attività (si cita ad esempio la valutazione del paziente da parte del team multidisciplinare). Le responsabilità ed i compiti specifici delle singole figure professionali coinvolte sono descritte dettagliatamente nel PDTA della Città della salute di Torino, dell'ASL VCO (Regione Piemonte) e in particolare dell'A.O. San Giovanni Addolorata (RM).

#### 2.5 LA VALUTAZIONE DELL'IMPATTO

Il PDTA, a partire dalla sua applicazione, deve essere sottoposto a continuo monitoraggio

tramite opportuni indicatori di processo e di outcome/esito. Inoltre, al fine di valutare, e confrontare le performance realizzate con un valore di riferimento, è fondamentale che quest'ultimi vengano esplicitati. Generalmente, gli standard vengono identificati dalla letteratura scientifica o da documenti regionali/nazionali (es. a cura dell'AGENAS, dei gruppi di lavoro regionali, o ottenuti attraverso il monitoraggio sperimentale). La valutazione degli outcome deve inoltre comprendere anche la valutazione di gradimento dei pazienti, rilevata attraverso indagini di qualità percepita o incontri con i rappresentanti dei pazienti, associazioni e/o analisi dei reclami.

Gli indicatori del percorso utilizzati nel PDTA del paziente affetto da mieloma multiplo (Regione Lazio) per la valutazione delle fasi dei percorsi e la valutazione dei risultati attesi sono: 1) Numero di pazienti con MM che seguono il PDTA/ Numero di pazienti totali affetti da MM che vengono curati presso la struttura, 2) L'indicatore temporale di attuazione completa del Percorso Diagnostico entro 30 giorni dall'ingresso in azienda e 3) L'indicatore di incidenza di ONJ nei pazienti con MM che ricevono Acido Zoledronico.

Nel PDTA relativo gic linfomi e disordini linfoproliferativi cronici (Regione Piemonte) sono stati utilizzati per la valutazione della corretta applicazione del percorso e le eventuali criticità i seguenti indicatori: 1) Numero di nuove diagnosi di disordine linfoproliferativo con visita CAS; 2) Numero di pazienti affetti da disordini linfoproliferativi con visita GIC e 3) Numero di pazienti con disordini linfoproliferativi inseriti in sperimentazioni cliniche.

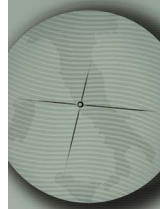
#### 2.6 IL TEAM MULTIDISCIPLINARE

La terza macro-area investiga le dimensioni rilevanti del gruppo multidisciplinare e in particolare:

- la presenza del gruppo stesso;
- l'esistenza di un coordinatore;
- il coinvolgimento dei pazienti.

È consigliabile, infatti, che l'elaborazione di un PDTA sia quanto più possibile il frutto di un approccio multidisciplinare e della partecipazione attiva dei vari componenti, anche dei pazienti.

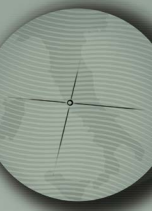
Tra i PDTA individuati, viene confermata l'importanza del ricorso ai team multidisciplinari



sia per la stesura del PDTA che come strumento finalizzato alle scelte terapeutiche relative ai

singoli pazienti e dei loro percorsi terapeutici in 3 dei PDTA analizzati.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



## 3. Il progetto

### 3.1 OBIETTIVO DEL PROGETTO

Il progetto ha previsto l'analisi dei modelli di gestione dei pazienti post trapianto allo-HSCT a rischio di ri-attivazione del Citomegalovirus. Il progetto si proponeva di identificare le condizioni organizzative che garantiscono ai centri clinici una gestione ottimale dei pazienti sottoposti a allo-HSCT con particolare riferimento alla fase post trapianto. L'obiettivo generale si articola quindi in due sub-obiettivi:

- il primo sub-obiettivo è stato lo sviluppo di una analisi delle condizioni organizzative dei centri che praticano l'allo-HSCT per verificare gli elementi che favoriscono ed ostacolano una gestione ottimale dei pazienti nella fase post trapianto con particolare attenzione alla capacità di gestire la strategia di profilassi utile ad evitare l'insorgenza di infezioni e delle conseguenze negative per la salute dei pazienti e per l'economia delle strutture di ricovero e cura (Analisi As-Is);
- il secondo sub-obiettivo è stato quello di costruire un modello organizzativo "ottimale" che permetta l'efficace presa in carico dei pazienti dopo il trapianto per garantire il tempestivo avvio della profilassi che garantisce il contenimento delle infezioni e delle successive complicanze.

Il progetto si è, quindi, articolato in quattro fasi così composte:

- analisi della letteratura e delle linee guida;
- analisi dei modelli organizzativi;
- analisi dei modelli organizzativi in real life in 4 centri condotta attraverso specifici focus group;
- elaborazione della proposta del modello ottimale.

L'analisi della letteratura disponibile, delle linee guida e dei modelli organizzativi presenti sul territorio nazionale ha permesso l'identificazione dello stato dell'arte dell'organizzazione del processo di cura

con particolare riferimento a tre differenti dimensioni: aspetti clinici, organizzativi ed economici. In seguito a tale fase, è stata sviluppata una survey, che è stata utilizzata come guida per la discussione in focus group. Oltre ai dati e alle pubblicazioni presenti in letteratura, per l'analisi dello scenario iniziale di presa in carico del paziente, sono stati coinvolti, attraverso focus group dedicati, 4 centri italiani.

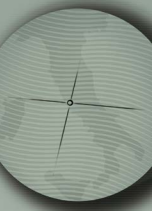
### 3.2 ANALISI DELLA LETTERATURA E DELLE LINEE GUIDA

La prima fase del progetto ha riguardato l'analisi della letteratura disponibile al fine di elaborare un questionario dettagliato da somministrare ai professionisti coinvolti nella gestione di tale patologia. In particolare, si è fatto riferimento alla Consensus GITMO, SITO e AMCLI.

Il questionario, elaborato a partire dalla letteratura disponibile e validato da un board scientifico, è stato somministrato nei centri selezionati con l'obiettivo di valutare lo stato dell'arte relativo alla gestione di tale tipologia di pazienti. Tale valutazione, in seguito approfondita, ha evidenziato che i centri coinvolti non mostrano particolari disuguaglianze e, infatti, risultano allineati alle indicazioni suggerite dalla consensus.

### 3.3 ANALISI DELLO STATO DELL'ARTE

La prima fase del progetto, come già anticipato, si è sostanziata, dunque, nell'analisi della letteratura disponibile. Tale analisi è stata condotta ricercando la documentazione relativa alla gestione dei pazienti post trapianto allo-HSCT a rischio di ri-attivazione del citomegalovirus (CMV) per stendere un protocollo dettagliato. Successivamente alla raccolta della documentazione è stata elaborata una survey con l'obiettivo di analizzare tre principali dimensioni: aspetti clinici,



organizzativi ed economici. Tale questionario è stato costruito partendo:

- 1) dalla letteratura scientifica sulla gestione dei pazienti post allo-HSCT a rischio di riattivazione del citome-

galovirus;

- 2) dalla consensus GITMO, SITO e AMCLI.

La survey di seguito riportata (Tabella 3) è stata validata da un board scientifico.

TABELLA 3

SURVEY PER I FOCUS GROUP	
<b>Domanda 1</b>	Quali analisi deve fare il paziente prima di essere sottoposto a trapianto allo-HSCT?
	Qual è il setting in cui vengono svolte tale analisi? Chi sono i professionisti coinvolti?
<b>Domanda 2</b>	Le linee guida suggeriscono che tutti i pazienti in attesa di trapianto, autologo o allogenico, dovrebbero essere sottoposti alle analisi per rilevare la presenza nel siero di Ab IgM e IgG anti-CMV prima del trapianto, in modo da determinare il rischio di un'infezione primaria da CMV e la riattivazione dopo il trapianto.
	Conferma questo protocollo di gestione nel tuo centro? Per che percentuale di pazienti? Quali sono le eventuali criticità organizzative?
<b>Domanda 3</b>	I pazienti sottoposti a trapianto, autologo o allogenico, che sono in fase attiva di escrezione di CMV, dovrebbero essere sottoposti a precauzioni standard per tutta la durata della fase attiva di escrezione per ridurre il rischio di una possibile trasmissione a potenziali donatori e pazienti trapiantati CMV-sieronegativi.
	Conferma questa linea di trattamento nel tuo centro? Per che percentuale di pazienti? Quali sono le eventuali criticità organizzative?
<b>Domanda 4</b>	Gli anticorpi anti-CMV dovrebbero essere verificati prima del trapianto sia nel donatore che nel ricevente. Se prima del trapianto il donatore risulta negativo allora andranno ripetuti i test sierologici nel post trapianto.
	Nel caso in cui il ricevente sia sieronegativo, invece, sarebbe auspicabile, ma non indispensabile, identificare un donatore sieronegativo.
	Conferma queste attività nel tuo centro? Per che percentuale di pazienti? Quali sono le eventuali criticità organizzative?
<b>Domanda 5</b>	La profilassi anti-CMV è raccomandata nei pazienti R+ sottoposti allo-HSCT a partire dal giorno del trapianto fino al giorno 100.
	In particolare, nei CMV R-neg è raccomandata un'alta dose di acyclovir o valacyclovir per l'intero periodo di profilassi.
	Conferma tale approccio di gestione? Per quale tipologia di pazienti? In che percentuale? Qual è la durata media della profilassi?
<b>Domanda 6</b>	Nel caso di CMV R-pos, invece, potrebbe essere iniziata la profilassi endovena.
	Confermate questa linea di trattamento nel vostro centro? Per che percentuale di pazienti è utilizzato la profilassi? A che giorno viene mediamente arruolato il paziente in profilassi?
	Come viene utilizzato l'endovena? In fase iniziale subito dopo il trapianto? Entro che giorno dal trapianto?
	In caso di mucosite, vengono utilizzate prima le compresse e poi l'endovena o il contrario?

TABELLA 3

SURVEY PER I FOCUS GROUP	
<b>Domanda 7</b>	Al momento, l'unico farmaco indicato per la profilassi dei pazienti riceventi allo-HSCT CMV pos è il <i>letermovir</i> che dovrebbe consentire una migliore gestione del paziente.
	Quali sono le principali criticità legate a tale approccio di profilassi? Quali i principali benefici? Modifica il percorso di cura del paziente?
<b>Domanda 8</b>	Nei pazienti con rischio standard allo- HSCT con CMV DNA-emia negativa, la DNA-emia dovrebbe essere effettuata ogni settimana nel primo trimestre post trapianto, ogni due settimane nel secondo trimestre post trapianto e successivamente una volta al mese fino a quando sarà terminata la profilassi/terapia della GVHD.
	Conferma questo approccio di gestione nel suo centro? Per che percentuale di pazienti? Quali sono le eventuali criticità organizzative?
<b>Domanda 9</b>	Nei pazienti con alto rischio allo- HSCT la programmazione del monitoraggio dovrebbe avvenire due volte a settimana e dovrebbe essere applicata durante tutto il periodo ad alto rischio.
	Conferma questa modalità di gestione del paziente? In quale percentuale? Quali sono le principali criticità organizzative?
<b>Domanda 10</b>	La terapia pre emptiva (PET) consente di iniziare un trattamento precoce sulla base della sorveglianza attiva della viremia del CMV.
	È fondamentale il controllo della CMV PCR ad intervalli regolari (generalmente settimanali) per inizio del trattamento in caso di riscontro di infezione asintomatica da CMV.
	A quale tipologia di pazienti è destinata questa terapia? In che percentuale? Quali sono le principali criticità organizzative?
<b>Domanda 11</b>	La profilassi consente una migliore gestione del paziente CMV pos.
	A quale tipologia di pazienti è destinata questo approccio? In che percentuale? Quali sono le principali criticità organizzative, economiche e cliniche?
<b>Domanda 12</b>	Esistono a vostro giudizio ulteriori criticità che impediscono l'ottimale gestione del paziente? La possibilità di un <i>early discharge</i> potrebbe essere considerata un valore aggiunto legato alla gestione del paziente CMV R+?

### 3.4 L'ANALISI SUL CAMPO: LA GESTIONE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE NEI 4 CENTRI OGGETTO DI ANALISI

La fase di analisi sul campo è stata condotta mediante la discussione della survey all'interno di un focus group. La scelta del focus group è stata guidata da un'attenta analisi delle possibili modalità di rilevazione delle informazioni. I focus group, infatti, sono considerati un ottimo strumento, nei progetti di ricerca, per la raccolta di dati di tipo qualitativo (Morgan, 1997) che richiedono la validazione di informazioni attraverso diverse attività e diversi soggetti (Kitzinger,

1994). Infatti, l'interazione tra i partecipanti, attraverso la discussione porta alla luce dati che non sarebbero recuperabili attraverso altre attività (es. interviste singole; Duggleby 2005). Inoltre, i focus group sono utili per analizzare in modo congiunto le complessità del percorso di cura dei pazienti confrontando i vissuti sia professionali che personali dei professionisti sanitari. Al focus group hanno preso parte generalmente: l'ematologo, l'infermiere e il medico di laboratorio.

Come anticipato, la fase di analisi ha coinvolto 4 centri di rilievo presenti sul territorio nazionale (Figura 1). L'allegato 1 riporta la composizione dei focus group per ciascuno dei centri coinvolti.

FIGURA 1

CENTRI COINVOLTI PER L'ANALISI PRESENTI SUL TERRITORIO NAZIONALE



### 3.4.1 FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS (ROMA)

Il primo centro presso il quale è stato condotto lo studio è stata la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. La struttura in questione conta 1.500 posti letto, di cui 8 posti letto per la terapia intensiva ematologica e trapianto di cellule staminali.

Dapprima, sono state discusse le modalità di diagnosi relative al citomegalovirus. Infatti, è emerso che al momento del ricovero il paziente viene sottoposto ad una serie di analisi tra cui la sierologia per il citomegalovirus, ampiamente diffuso tra la popolazione. Nello specifico sono state evidenziate le seguenti analisi:

- anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM);
- PCR CMV DNA;
- coltura CMV.

Il setting scelto per lo svolgimento di tali analisi può essere: 1) ospedaliero, per i pazienti provenienti da altri centri che effettuano le analisi di screening al momento del ricovero o 2) ambulatoriale, per tutti quei pazienti che ripetono le analisi e che hanno già effettuato un primo accesso presso la struttura.

Tale fase prevede la presenza dei seguenti professionisti:

- il medico;
- l'infermiere;
- il microbiologo che svolge la refertazione.

Tutti i pazienti in attesa di trapianto, autologo o allogenico, sono sottoposti alle analisi per rilevare la presenza del CMV. I professionisti concordano sul fatto che la percentuale dei pazienti positivi a tale virus è pari al 70% e resta ignoto il momento in cui ne sono venuti a contatto. Inoltre, risulta evidente che i casi di riattivazione del CMV sono quelli che necessitano di una terapia importante.

Successivamente ai prelievi sopra evidenziati, il laboratorio della struttura provvede a fornire i risultati entro 24h. In tale fase del percorso, i maggiori rischi sono legati alla mancanza di materiali, ma ad oggi ciò non presenta una criticità in quanto la struttura è in grado di rispondere correttamente e tempestivamente alla domanda.

Eseguito il trapianto, il rischio maggiore nei pazienti R+ è la riattivazione del virus; infatti, è importante seguire le linee guida affinché quest'ultima possa essere evitata.

Per ciò che riguarda il donatore, prima del trapianto anche quest'ultimo è sottoposto alle analisi sierologiche, allo stesso modo del ricevente, vengono infatti effettuate le seguenti analisi:

- anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM),
- PCR CMV DNA,
- coltura CMV.

A tal proposito, durante la discussione è emerso che è molto difficile trovare all'interno della popolazione un donatore R-, nonostante ciò, sarebbe auspicabile selezionarlo in caso di ricevente sieronegativo. Purtroppo, per

effettuare tale scelta, sarebbero necessari 2 o 3 donatori tra i quali individuare quello R- e al momento ciò non risulta possibile.

I professionisti coinvolti affermano che, ad oggi, i pazienti siero negativi costituiscono circa il 20- 30% della popolazione e risultano essere per lo più soggetti giovani.

Nei pazienti CMV - è preferito l'utilizzo di un'alta dose di *Acyclovir* per l'intero periodo di profilassi, dose che viene gradualmente ridotta nel momento in cui si riduce l'immunosoppressione. Nei pazienti CMV R + invece, andrà iniziata una terapia anti- CMV.

In seguito al trapianto allo- HSCT, la profilassi con il letermovir viene somministrata ai pazienti R+ a partire dal giorno del trapianto fino al giorno 100.

Per ciò che riguarda l'utilizzo del *Letermovir formulazione endovena* nei pazienti R+, al momento dello svolgimento dell'analisi, nella struttura non era ancora disponibile la profilassi con il farmaco endovena ed è emerso che questa si configura come una soluzione in caso di pazienti con mucositi che non possono ricevere la profilassi per via orale.

Il paziente che risulta avere un'infezione clinicamente significativa in seguito alla profilassi può seguire principalmente due linee terapeutiche:

- il *Ganciclovir* o il *valganciclovir*;
- il *Foscarnet*, i principali vantaggi legati a tale farmaco risiedono nel fatto che ha meno tossicità sul midollo ed avendo il paziente pochi globuli bianchi la somministrazione è effettuata per via orale.

In seguito alle dimissioni, il follow up e quindi la DNA-emia viene effettuata:

- *due o tre volte a settimana* nei pazienti ricoverati fino al 30esimo giorno;
- *una o due volte alla settimana* nei pazienti ambulatoriali;
- successivamente, in base alla risposta del paziente, viene dilazionata nel tempo fino al termine della profilassi.

Nei pazienti ad alto rischio post allo- HSCT la programmazione del monitoraggio avviene *due volte a settimana*, ma non per tutti i 100 giorni, salvo particolari condizioni.

La continuità delle cure ed il follow up sono favoriti da una efficace calendarizzazione eseguita a seguito di ogni accesso.

Nella struttura è emerso che circa il 20% dei pazienti post allo- HSCT effettuano la terapia pre emptiva (PET). Tuttavia, la

terapia pre emptiva risulta particolarmente complessa in quanto si tratta di un trattamento che può generare tossicità renale e deve essere somministrato quotidianamente per via endovenosa. In aggiunta, può causare delle citopenie importanti, ovvero diminuzione dei globuli bianchi, e richiede quindi una maggiore attenzione da parte dei clinici.

Le criticità organizzative legate alle terapie sopra riportate sono legate all'aumento della degenza media e all'aumento degli accessi e dell'occupazione della poltrona.

In conclusione, i professionisti hanno concordato che l'utilizzo della profilassi ha un impatto positivo in termini di ottimizzazione del percorso in quanto, accelera il processo di deospedalizzazione del paziente, riducendo così i rischi di infezioni correlati alla permanenza in ospedale, contribuisce a ridurre le riammissioni ospedaliere e la frequenza delle visite in ambulatorio. Inoltre, la somministrazione endovenosa di letermovir, nella prima fase post trapianto, rappresenterebbe un valore aggiunto sia per la struttura che per il paziente consentendo l'inizio tempestivo della profilassi dal giorno 0 come raccomandato dalle linee guida fino al giorno 100.

In generale, per ulteriormente ottimizzare il percorso, sarebbe opportuno, a livello organizzativo, avvalersi del supporto di sistemi informativi integrati ospedale- territorio che consentano di monitorare attraverso specifici KPI l'ottimale presa in carico del paziente.

### 3.4.2 L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I

Il secondo centro oggetto d'analisi è stato l'Azienda Universitaria Policlinico Umberto I.

Durante la discussione riguardante il team multidisciplinare è emerso che il centro applica le linee guida di riferimento ed il team risulta generalmente composto da:

- ematologo;
- responsabile del laboratorio;
- farmacista ospedaliero;
- infermiere.

I professionisti sanitari coinvolti hanno presentato il percorso di cura del paziente in tutte le sue fasi confermando che il ricevente, al momento del ricovero, prima di effettuare l'allo-HSCT viene sempre sottoposto allo screening pre-trapianto delle cellule staminali, tra cui le analisi volte ad individuare la presenza di CMV:



- anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM),
- PCR CMV DNA
- coltura CMV
- TAC Total Body, effettuata per valutare il torace e le funzionalità respiratorie al fine di comprendere l'origine dell'infezione qualora si manifesti una polmonite da CMV.

In aggiunta, anche il donatore viene sottoposto alle analisi di Anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM), PCR CMV DNA.

Le analisi vengono svolte principalmente in due setting:

- ambulatoriale sia per il donatore che per il paziente che viene sottoposto alle analisi relative agli Anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM) al fine di definire il donatore.
- ospedaliero nel momento in cui vengono svolte nuovamente le analisi al momento del ricovero.

In tale fase del percorso i principali professionisti coinvolti sono:

- l'ematologo che presenta il paziente sierologicamente positivo o negativo;
- l'infermiere che effettua il prelievo;
- il microbiologo che svolge la refertazione;
- il trapiantologo che elabora le informazioni.

Tutti i pazienti in attesa di trapianto, autologo o allogenico, sono sottoposti alle analisi per rilevare la presenza del CMV.

Una volta effettuate le analisi, il laboratorio della struttura fornisce i risultati che vengono comunicati attraverso l'utilizzo del Sistema Informatico condiviso Galileo. Per quanto attiene alle tempistiche, gli esiti risultano disponibili:

- entro le 24 h nel caso di analisi per Anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM);
- il martedì ed il venerdì per le analisi relative a PCR CMV DNA.

Sulla base dei risultati e delle analisi svolte si può osservare che la percentuale dei pazienti sieropositivi è pari all'80%. Attraverso le sopracitate analisi PCR CMV DNA viene verificato lo stato del paziente sottoposto a trapianto. In particolare:

- se il paziente è sieronegativo, la probabilità di attivazione del CMV è minima e potrebbe verificarsi esclusivamente un'infezione primaria;

- se il paziente è sieropositivo, invece, seguirà un attento monitoraggio finalizzato a cogliere per tempo l'attivazione del virus.

Per ciò che riguarda il donatore, prima del trapianto anche quest'ultimo è sottoposto alle analisi sierologiche, allo stesso modo del ricevente, vengono infatti effettuate le seguenti analisi:

- anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM),
- PCR CMV DNA,
- coltura CMV.

Nel post trapianto, per i pazienti R+, è fondamentale seguire le linee guida affinché la riattivazione possa essere evitata. In particolare, viene svolta la profilassi anti-CMV nei pazienti R+ a partire dal giorno del trapianto fino al giorno 100.

Le tempistiche relative alla fase di follow up, in seguito al trapianto, riguardano lo svolgimento della DNA-emia che viene effettuata:

- *due o tre volte a settimana* nei pazienti ricoverati fino al 30esimo giorno;
- *una o due volte alla settimana* nei pazienti ambulatoriali;
- successivamente, in base alla risposta del paziente, viene dilazionata nel tempo fino al termine della profilassi.

Il follow up e la continuità delle cure sono favoriti da una efficace calendarizzazione eseguita a seguito di ogni accesso dal medico che ha in cura il paziente. L'aderenza risulta alta in quanto i pazienti, in seguito al trapianto, vengono sensibilizzati e informati sugli eventuali rischi legati alla non assunzione del farmaco.

La terapia pre emptive (PET) è destinata ai pazienti che risultano avere un'infezione clinicamente significativa al CMV (pari circa all'8-9 % della popolazione). La sorveglianza attiva della viremia del CMV consente di iniziare un trattamento precoce.

I professionisti concordano sul fatto che solitamente i pazienti che effettuano la terapia pre emptive sono quelli che dopo il centesimo giorno risultano CMV sieropositivi. In particolare, ad oggi, tale terapia risulta particolarmente complessa in quanto caratterizzata da un farmaco che può generare tossicità renale e che, inoltre, richiede una somministrazione quotidiana per via endovenosa. Inoltre, può causare delle citopenie importanti, ovvero diminuzione dei globuli bianchi, e richiede quindi una maggiore attenzione da parte dei

clinici. Le criticità legate a questa terapia sono prevalentemente di tipo organizzativo correlate all'aumento della degenza, all'aumento degli accessi e all'occupazione della poltrona.

Dal gruppo di lavoro è emerso che la profilassi rappresenta una soluzione efficace nell'ottimizzazione del percorso di cura del paziente in quanto consente di prevenire le riammissioni ospedaliere e il sovraffollamento delle poltrone.

In conclusione, i professionisti hanno evidenziato come la profilassi consenta di ottimizzare il percorso di presa in carico del paziente in virtù anche dei molteplici benefici ad essa associati in quanto:

- riduce la riattivazione del virus;
- evita la citosomia legata alla riattivazione del CMV e ai farmaci precedentemente utilizzati, ovvero valgancyclovir o foscarnet;
- permette, grazie alla disponibilità della formulazione EV, di iniziare tempestivamente il trattamento anche nei pazienti con mucositi.

Nel modello ottimale di presa in carico del paziente post trapianto di midollo osseo R+, bisognerebbe avere a disposizione, oltre alla formulazione in compresse, anche il letermovir nella formulazione endovenosa tra le scorte della farmacia ospedaliera per poter così rispondere tempestivamente alle necessità del caso.

### 3.4.3 L'AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI BARI

Il terzo centro oggetto d'analisi è l'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari. Durante la discussione riguardante il team multidisciplinare è emerso che il centro applica le linee guida di riferimento e, infatti, il team risulta generalmente composto da:

- ematologo;
- responsabile del laboratorio;
- farmacista ospedaliero;
- infermiere.

I professionisti sanitari coinvolti hanno discusso il percorso di cura del paziente in tutte le sue fasi concordando sul fatto che il paziente/ricevente prima di effettuare l'allo-HSCT viene sempre sottoposto allo screening pre-trapianto delle cellule staminali, tra cui le analisi volte ad individuare la presenza di CMV:

- anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e

IgM);

- PCR CMV DNA;
- coltura CMV.

Le analisi sopra citate vengono svolte principalmente in due setting:

- presso i laboratori di analisi privati o presso la ASL di afferenza, per i pazienti provenienti da fuori regione, previa impegnativa dell'ematologo;
- all'interno del Policlinico, presso la Patologia Clinica, per i pazienti dell'hinterland barese.

All'interno del laboratorio del Policlinico, i pazienti onco ematologici hanno degli slot dedicati per cui non è richiesta la prenotazione delle analisi. Il paziente, infatti, si reca presso il reparto di ematologia dove l'infermiere incaricato effettua il prelievo. Successivamente, la caposala si occupa dell'inserimento degli esami nel portale centralizzato cui seguirà il ritiro da parte degli ausiliari e la consegna al laboratorio.

I professionisti coinvolti in questa fase sono:

- l'ematologo che effettua l'impegnativa;
- l'infermiere che effettua il prelievo;
- la caposala che inserisce le analisi nel portale ospedaliero;
- il microbiologo che svolge la refertazione;
- il trapiantologo che elabora le informazioni.

I professionisti concordano sul fatto che i pazienti sottoposti a trapianto, autologo o allogenico in fase attiva di escrezione di CMV, sono sottoposti a precauzioni standard per tutta la durata della fase attiva di escrezione. Nel corso della riunione è stata altresì confermata che prima del trapianto il donatore è sottoposto alle medesime analisi sierologiche del ricevente. Inoltre, qualora prima del trapianto il donatore risulti negativo, verranno ripetuti i test sierologici anche nel post trapianto. Nel caso in cui il ricevente sia sieronegativo sarebbe auspicabile, ma non indispensabile, identificare un donatore sieronegativo.

In linea generale, i clinici hanno rilevato che una criticità organizzativa potrebbe risiedere nell'impossibilità di effettuare il monitoraggio nei tempi stabiliti dalle linee guida. Tuttavia, ciò non avviene all'interno del reparto di ematologia del Policlinico di Bari in cui la presenza di un laboratorio dedicato e di professionisti esperti permette un corretto monitoraggio del PCR del CMV.

All'interno del contesto oggetto di analisi, tra i pazienti che vengono sottoposti al trapianto vi sono anche i pazienti provenienti da altre ematologie (es. Brindisi, Barletta, Lecce) in quanto il trapianto può essere effettuato esclusivamente da un "Centro Donatori" che nella provincia di Bari è il Policlinico di Bari. Pertanto, il follow-up (3-6 mesi) dei pazienti provenienti da altre ematologie per i primi 3-6 mesi post trapianto viene effettuato presso la stessa Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari. Tale approccio è finalizzato ad assicurare il monitoraggio delle complicanze da parte degli stessi clinici che hanno effettuato il trapianto.

Nel post trapianto, per i pazienti R+ è fondamentale seguire le linee guida affinché la riattivazione del CMV possa essere evitata. In particolare, la profilassi viene svolta nei pazienti R+ a partire dal giorno del trapianto fino al giorno 100.

Dal focus group è emerso che sarebbe importante, nel momento in cui viene richiesta la DNA-emia CMV, specificare nelle note a quale antivirale è sottoposto il paziente per evitare una falsa positivizzazione e, quindi, un prolungamento della terapia o l'attuazione di una terapia PET non realmente necessaria. Tale problematica potrebbe essere risolta attraverso la possibilità di usufruire di una cartella clinica elettronica e dalla presenza di sistemi informativi integrati.

In merito alla disponibilità di letermovir, unico farmaco indicato per la profilassi, qualora il paziente presenti mucosite, la formulazione endovenosa si configura come una soluzione ottimale per la presa in carico tempestiva del paziente post allo-HSCT.

Nella fase di follow up, in seguito al trapianto, la DNA-emia viene effettuata ogni settimana nel primo trimestre post trapianto, ogni due settimane nel secondo trimestre post trapianto e successivamente una volta al mese fino a quando sarà terminata la profilassi/terapia della GVHD.

Nei pazienti con alto rischio allo-HSCT, nei primi 30 giorni la programmazione del monitoraggio è prevista *due volte a settimana*.

In seguito ai primi 30 giorni, se il paziente non ha riattivato il CMV e non sta facendo una terapia immunosoppressiva importante, la terapia potrà essere ridotta e la programmazione del monitoraggio svolta *una volta a settimana*.

La terapia pre emptiva (PET) è destinata ai pazienti che risultano avere un'infezione

clinicamente significativa al CMV. Le criticità legate alla prenotazione di analisi necessarie in tempi brevi possono essere superate se richieste con urgenza o segnalate al laboratorio della U.O.C. Microbiologia e Virologia. Inoltre, il laboratorio della U.O.C. Microbiologia e Virologia potrebbe fornire un plus al paziente sottoposto a profilassi che mostra una carica virale la quale necessita di ulteriori interpretazioni. Infatti, quest'ultimo potrebbe eseguire il test ELISpot per determinare l'immunità specifica per CMV. Tuttavia, quest'ulteriore indagine va concordata per tempo in quanto richiede circa 2 giorni e mezzo di lavorazione.

Alla luce di quanto sopra riportato, dal focus group è emerso che i benefici legati all'utilizzo della profilassi sono molteplici sia sotto il profilo organizzativo che sotto il profilo clinico in termini di ottimizzazione del percorso di gestione e presa in carico del paziente.

#### 3.4.4 L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA – MALPIGHI

Il quarto centro oggetto d'analisi è stato l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola. Durante la discussione riguardante il team multidisciplinare è emerso che il centro applica le linee guida di riferimento ed il team risulta generalmente composto da:

- ematologo
- responsabile del laboratorio;
- farmacista ospedaliero;
- infermiere case manager.

I professionisti sanitari coinvolti hanno presentato il percorso di cura del paziente in tutte le sue fasi confermando che il paziente/ ricevente prima di effettuare l'allo-HSCT viene sempre sottoposto alle analisi:

- microbiologiche, ovvero analisi batteriologiche;
- centralizzate, ovvero analisi relative alla biochimica.

Le analisi sopra citate vengono svolte principalmente in due setting:

- presso i laboratori di analisi privati previa impegnativa dell'ematologo;
- day hospital del trapianto di midollo osseo allogenico, che si svolge 7-9 giorni prima del trapianto al fine di effettuare tutte le analisi in poche ore e se necessario ripetere le analisi svolte in precedenza presso laboratori



esterni.

I professionisti coinvolti in questa fase sono:

- il case manager che si fa carico del percorso individuale di cura del paziente, divenendo il responsabile;
- l'infermiere che effettua le analisi;
- l'operatore socio-sanitario a supporto delle attività assistenziali (ad esempio per la raccolta dei campioni di urine o parametri vitali).

Tutti i pazienti in attesa di trapianto allo-HSCT sono sottoposti alle analisi di Anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM) per rilevare la presenza del CMV poiché nel post trapianto vi possono essere problematiche legate a rischi della malattia, rischi di rigetto o morte del paziente dovuti all'infezione primaria o alla riattivazione del CMV.

Non ci sono criticità organizzative, poiché le analisi vengono refertate entro qualche ora e qualora vi siano delle comunicazioni urgenti il laboratorio provvede a contattare il team di competenza.

Nel centro vengono svolti circa 150 trapianti autologhi all'anno e non vi sono casi di riattivazione.

Relativamente al trapianto allo-HSCT il paziente non ha contatti con il donatore post trapianto, quindi, è sottoposto alle precauzioni standard per tutta la durata della fase attiva di escrezione.

Gli anticorpi anti-CMV vengono verificati prima del trapianto sia nel donatore che nel ricevente, ciò perché per un paziente negativo sarebbe auspicabile selezionare il donatore negativo. Come dichiarato dai professionisti ad oggi i trapianti tra paziente e donatore negativo riguardano circa 1/5 dei trapianti.

Nel post-trapianto gli anticorpi anti-CMV vengono verificati esclusivamente per il ricevente, in quanto il donatore viene valutato solo prima del trapianto per stabilire come trattare il ricevente nel post trapianto.

Si conferma che nel post trapianto, per i pazienti R+ è fondamentale seguire le linee guida affinché la riattivazione del CMV possa essere evitata.

Al tempo di svolgimento dell'analisi, presso il centro del Policlinico S. Orsola - Malpighi dove vengono effettuati trapianti che generano mucosite nei pazienti, la mediana di inizio della profilassi per via orale nei pazienti con mucosite risulta essere di 13 giorni dal giorno del trapianto. Pertanto, in tali pazienti sarebbe ottimale la somministrazione endovenosa nella

prima fase post trapianto e successivamente la somministrazione per via orale fino a 100 giorni della terapia.

In un modello ottimale la Farmacia Ospedaliera dovrebbe avere una scorta del farmaco indicato in profilassi nella formulazione endovenosa per poter rispondere prontamente in caso di necessità. Questa risulta essere la principale criticità legata all'attuale somministrazione per via orale che non permette di iniziare il trattamento immediatamente in caso di mucosite.

I pazienti, successivamente alla dimissione, tornano in reparto in base alla programmazione (almeno una volta a settimana). Nel centro, con l'utilizzo della profilassi, si è riscontrato che solo 3-4 pazienti su 28 hanno avuto riattivazione del CMV.

Si conferma che, nella fase di follow up, in seguito al trapianto, la DNA-emia viene effettuata:

- ogni settimana nel primo trimestre post trapianto;
- ogni due settimane nel secondo trimestre post trapianto;
- successivamente una volta al mese fino a quando sarà terminata la profilassi/terapia della GVHD.

Il percorso di cura è stato definito in comune accordo tra il reparto U.O. di Ematologia e il laboratorio. La strumentazione utilizzata nel laboratorio di microbiologia, in quanto centro di trapiantologia per cellule staminali e trapianti d'organo, è così suddivisa:

- strumentazione per i grandi numeri: numeri di campioni elevati per CMV, EBV ed EBK virus;
- strumentazione di piccole dimensioni: la strumentazione è a caricamento continuo per rispondere a richieste di numeri più bassi e richieste di emergenza-urgenza.

Nei pazienti ad alto rischio di riattivazione di CMV, post allo-HSCT, la programmazione del monitoraggio è prevista *una volta a settimana*, salvo che le analisi svolte prima di iniziare la terapia dimostrino un aumento del numero di cellule staminali ematopoietiche. Pertanto, la terapia pre emptive (PET) è destinata ai pazienti che risultano avere un'infezione clinicamente significativa al CMV. Tale programmazione del monitoraggio viene utilizzata per il 100% dei pazienti.

Il monitoraggio avviene in DH, l'infermiere programma l'esame tramite il Sistema

informativo dell'azienda e il giorno del prelievo l'infermiere lo invia alla microbiologia per le analisi relative al CMV, alla creatinina e ai globuli bianchi.

La programmazione del paziente viene effettuata dall'infermiere/case manager previa indicazione medica, ovvero la programmazione viene svolta in sinergia tra medico ed infermiere/case manager perché entrambi presenti nel momento della visita.

Il modello alla base del percorso clinico del paziente è il modello *Care Management*. Il care manager segue il paziente dalla presa in carico (dal primo contatto) nel percorso di cura.

La terapia pre emptive (PET) è destinata ai pazienti che risultano avere un'infezione clinicamente significativa al CMV. La profilassi è destinata al paziente CMV (R+) che oggi rappresenta il 70% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico. Sono stati aggiunti al monitoraggio per il CMV altri test (es: valutazione della presenza a livello del sangue di virus infettante: DNA-emia) per interpretare i risultati efficacemente. Questi test vengono effettuati quando durante il monitoraggio eseguito con il test della DNA-emia si osserva una positivizzazione, ovvero un rialzo della carica virale, per poter comprendere le ragioni della riattivazione al CMV. Non vi è la possibilità di una early discharge in funzione dell'utilizzo della profilassi ma con la profilassi si è osservata una ridotta probabilità della riattivazione del CMV nei primi 100 giorni e conseguentemente una riduzione dell'accesso al Day Hospital.

I componenti del focus group in conclusione hanno evidenziato come la profilassi, nei pazienti post trapianto di midollo osseo a rischio di riattivazione di CMV (R+), contribuisca a ottimizzare il percorso di presa in carico del paziente in quanto:

- riduce la riattivazione del CMV;
- riduce potenzialmente la degenza media;
- riduce le infezioni;
- riduce il day hospital (per la terapia PET), poiché prima dell'introduzione della terapia indicata per la profilassi, la riattivazione del CMV si verificava nel 40% dei pazienti.

### 3.5 SINTESI DEI FOCUS GROUP

L'analisi svolta nei quattro centri selezionati,

sulla base del questionario redatto nella prima fase del progetto, evidenzia il percorso relativo alla gestione dei pazienti post allo-HSCT a rischio di ri-attivazione del CMV.

In un primo momento, il paziente/ricevente si sottopone allo screening preoperatorio, ovvero viene sottoposto alle analisi di Anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM), PCR CMV DNA e alla coltura CMV. In due dei centri – A-O.U. Policlinico Umberto I e Policlinico S. Orsola-Malpighi - oltre alle analisi previste, vengono effettuate ulteriori analisi. Presso il Policlinico Umberto I il paziente/ricevente è sottoposto alla TAC Total Body effettuata per valutare il torace e le funzionalità respiratorie al fine di comprendere l'origine dell'infezione qualora si manifesti una polmonite da CMV. Presso il Policlinico S. Orsola-Malpighi, vengono effettuate analisi batteriologiche e analisi relative alla biochimica. Tali analisi vengono svolte presso setting ospedalieri o ambulatoriali presso i centri romani, a differenza del Policlinico S Orsola Malpighi e Policlinico di Bari. Per quanto concerne quest'ultimo, poiché è un centro che accoglie pazienti ematologici in previsione del trapianto, i setting dove vengono effettuate le analisi sono:

- laboratori di analisi o la ASL di appartenenza, previa impegnativa dell'ematologo per i pazienti provenienti da altre regioni;
- la Patologia Clinica per i pazienti residenti in regione.

Presso il Policlinico S. Orsola-Malpighi, le analisi vengono svolte presso laboratori privati previa impegnativa del medico o in Day Hospital.

In tutti i centri, gli esiti delle analisi vengono consegnate in giornata e la comunicazione tra ematologo e microbiologo risulta costante e tempestiva.

I professionisti coinvolti nel percorso del paziente sottoposto a trapianto allo-HSCT di midollo osseo presenti in tutti i centri sono: l'ematologo, l'infermiere e il microbiologo. Presso il Policlinico S. Orsola-Malpighi tra i professionisti vi è anche la figura del care manager.

In linea generale, nei quattro centri vengono seguite le raccomandazioni GITMO/SITO/AMCLI. Nella sezione di seguito riportata viene presentato in dettaglio il modello ottimale di presa in carico del paziente alla luce degli elementi emersi dai 4 focus group.

## 4. La proposta del modello ottimale della gestione dei pazienti post allo-HSCT a rischio di ri-attivazione del citomegalovirus

### 4.1 IL MODELLO OTTIMALE

Il modello presentato in questa sezione è stato costruito a partire i) dalla letteratura disponibile; ii) dall'analisi comparativa sui PDTA nel contesto italiano e, infine, sulla base delle evidenze emerse a valle dalla fase di analisi sul campo.

Il modello proposto si fonda su tre pilastri principali (Figura 2):

1. predisposizione di un percorso di cura del paziente ben definito ed effettivamente implementato, anche grazie al ricorso alle tecnologie digitali;

2. team multidisciplinare;
3. sistema informativo integrato e set di indicatori per il monitoraggio ed il miglioramento del percorso.

### 4.2 SINTESI DEL PERCORSO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A ALLO-HSCT A RISCHIO RIATTIVAZIONE CMV

Di seguito si riporta la flowchart del percorso di presa in carico del paziente post allo-HSCT che viene meglio descritta nelle successive sezioni (Figura 3).

FIGURA 2

#### I PILASTRI DEL MODELLO OTTIMALE

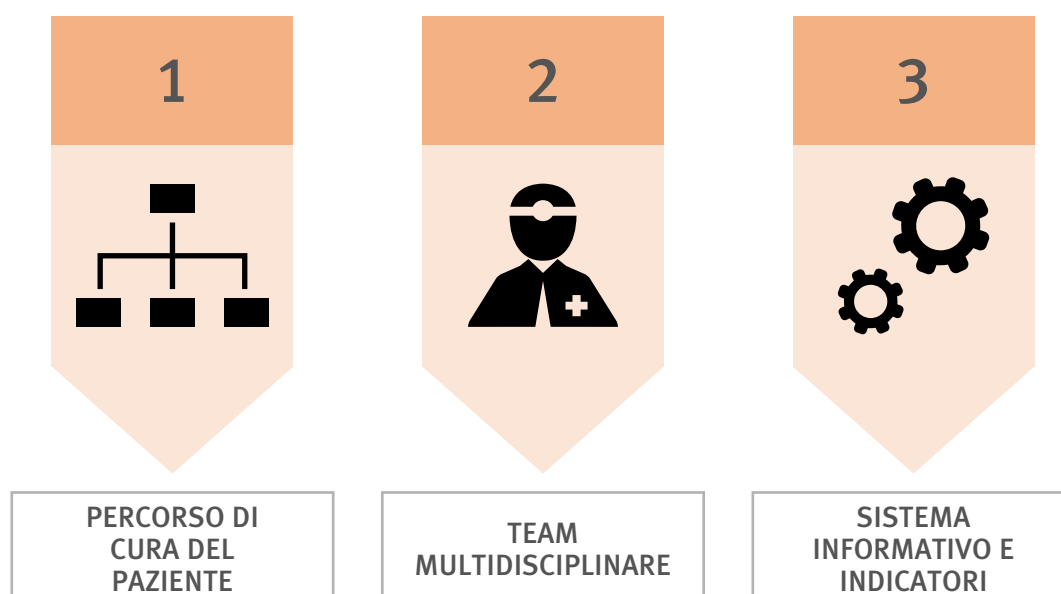
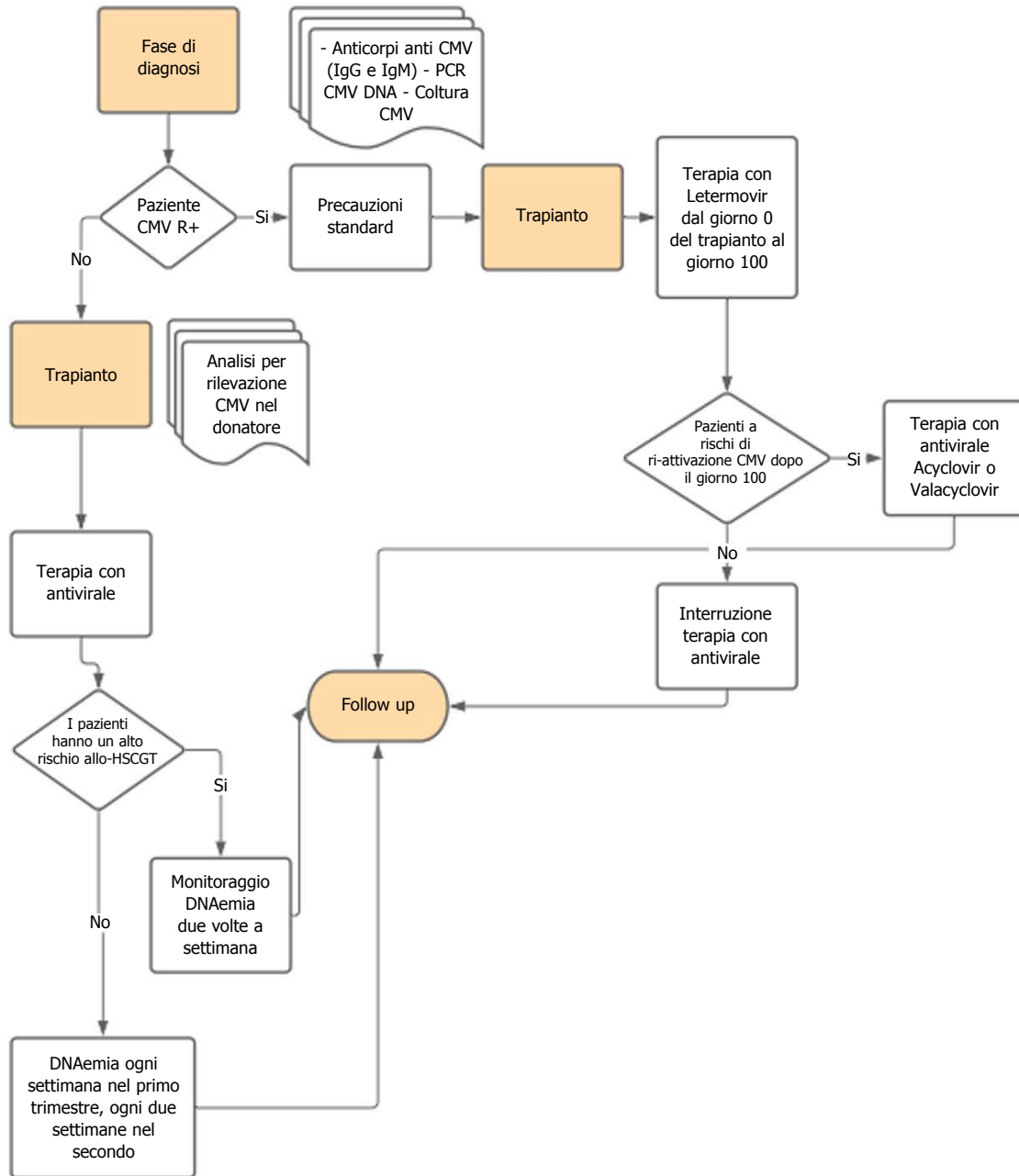


FIGURA 3

SINTESI DEL PERCORSO



#### 4.2.1 FASE DI DIAGNOSI

Nella fase di diagnosi il paziente/ricevente prima di effettuare l'allo-HSCT, come suggerito dalle linee guida, viene sottoposto alle seguenti analisi:

- anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM);

- PCR CMV DNA;
- coltura CMV.

Le analisi sono effettuate per rilevare la presenza nel siero di Ab IgM e IgG anti-CMV prima del trapianto così da determinare il rischio di un'infezione primaria da CMV e la riattivazione in seguito al trapianto.

Le analisi indicate dovrebbero essere

programmate all'interno di slot dedicati all'esecuzione di indagini diagnostiche favorendo una maggiore tempestività nel processo. Tali analisi dovrebbero essere svolte principalmente in due setting:

- laboratori di analisi privati o presso la ASL di afferenza, per i pazienti provenienti da fuori regione, previa impegnativa dell'ematologo;
- presso la struttura ospedaliera nel momento in cui vengono svolte nuovamente le analisi al momento del ricovero.

I professionisti coinvolti in questa fase sono:

- il case manager che si fa carico del percorso individuale di cura del paziente, divenendone il responsabile;
- l'ematologo che prescrive le impegnative per le analisi;
- l'infermiere che effettua le analisi;
- il microbiologo che si occupa della refertazione.

Tutti i pazienti in attesa di trapianto allo-HSCT sono sottoposti alle analisi di Anticorpi anti Cytomegalovirus (IgG e IgM) per rilevare la presenza del CMV poiché nel post trapianto vi possono essere problematiche legate a: rischi della malattia, rischi di rigetto o morte del paziente dovuti all'infezione primaria o alla riattivazione del CMV. Le stesse analisi vengono effettuate anche per il donatore. Le analisi vengono refertate in giornata e condivise grazie al Sistema Informatico della struttura. Qualora vi siano delle comunicazioni urgenti il laboratorio provvede a contattare il team di competenza.

#### 4.2.2 POST-TRAPIANTO

Nel post-trapianto gli anticorpi anti-CMV vengono verificati esclusivamente per il ricevente, il donatore viene valutato solo prima del trapianto per stabilire le modalità di trattamento post trapianto nel ricevente.

Si conferma che nel post trapianto, per i pazienti R+ è fondamentale seguire le linee guida affinché la riattivazione del CMV possa essere evitata.

La consensus GITMO-SITO-AMCLI raccomanda la profilassi antivirale in tutti i pazienti post allo-HSCT a partire dal giorno del trapianto fino al giorno 100 dopo il trapianto o più a lungo in caso di immunosoppressione prolungata.

Nel CMV R+, la profilassi dovrebbe essere adottata come miglior approccio a partire da subito dopo il trapianto durante il periodo di engraftment fino al giorno 100 post-trapianto. Nei pazienti con rischio di infezione da CMV persistente dopo il giorno 100, la profilassi deve essere continuata con acyclovir o valacyclovir ad alte dosi (attualmente l'uso della profilassi non è consentito dopo il giorno 100).

Nel modello ottimale la profilassi dovrà essere effettuata dal giorno 0 fino al giorno 100 – come previsto dalla consensus GITMO-SITO-AMCLI - somministrando l'antivirale per via endovenosa o per via orale. Nello specifico, la proposta è di somministrare il farmaco in formulazione endovenosa nei giorni in cui, a causa di mucosite, il paziente non può assumere la formulazione orale. Successivamente verrà prescritto il farmaco in compresse. I benefici della combinazione prevista per la somministrazione del farmaco sono sia clinici che economici.

Per quanto concerne l'aspetto clinico nel post trapianto, come rilevato dai centri trapianto oggetto dello studio, il paziente potrebbe avere mucosite e pertanto sarebbe necessario avere a disposizione il farmaco indicato in profilassi in formulazione endovenosa nella farmacia ospedaliera. Pertanto, a seguito di un'attenta valutazione dei percorsi di cura del paziente post trapianto allo-HSCT a rischio di riattivazione del citomegalovirus, viene proposto di somministrare direttamente il farmaco endovenoso al paziente/ricevente dal giorno del trapianto per le prime settimane per poi passare alla formulazione in compresse che facilitano la deospedalizzazione del paziente.

Alla luce di quanto emerso dal presente lavoro e riportato in letteratura, i benefici legati all'utilizzo della profilassi nei pazienti post trapianto di midollo osseo a rischio di riattivazione di CMV R+ sono molteplici, in quanto:

- riduce la riattivazione del virus;
- riduce la degenza media, accelerando così il processo di deospedalizzazione, chiave in una situazione, quale è quella attuale, in cui la pandemia COVID-19 ha avuto un impatto significativo in termini di riconversione dei reparti e ambulatori per la gestione dei pazienti COVID19, a scapito delle altre categorie di pazienti affetti da patologie gravi;
- riduce le infezioni;

- riduce la mortalità;
- migliora la qualità di vita dei pazienti;
- riduce il Day Hospital (dovuto alla terapia PET). Infatti, circa il 40% dei pazienti in profilassi ha sviluppato il CMV entro la 24 settimana post-HSCT rispetto al 60% di quelli trattati nel braccio placebo (Restelli et al., 2019).

#### 4.2.3 FOLLOW-UP

Successivamente, come evidenziato nella consensus GITMO-SITO-AMCLI, in seguito al trapianto deve essere effettuata la DNA-emia.

La DNA-emia viene effettuata:

- ogni settimana nel primo trimestre post trapianto;
- ogni due settimane nel secondo trimestre post trapianto;
- successivamente una volta al mese fino a quando sarà terminata la profilassi/terapia della GVHD.

Ai pazienti ad alto rischio che risultano avere un'infezione clinicamente significativa da CMV è destinata la terapia pre emptive (PET), come previsto dalle linee guida.

Nell'ottica di un modello ottimale, il follow-up potrebbe essere effettuato con l'ausilio della Telemedicina in quanto non è necessario effettuare l'esame obiettivo.

Inoltre, al momento della richiesta di CMV DNA-emia sarebbe opportuno specificare nelle note a quale regime antivirale è sottoposto il paziente per permettere ai colleghi del laboratorio di considerare i giusti parametri durante la refertazione. Con l'introduzione della cartella clinica elettronica l'obiettivo è quello di garantire e permettere la condivisione dei dati tra i professionisti e l'aggiornamento e la visualizzazione delle informazioni cliniche e sanitarie del paziente in modo semplice e immediato. Una volta effettuate le analisi queste saranno disponibili sulla cartella clinica che verrà aggiornata automaticamente. Qualora il paziente abbia svolto tali analisi presso un laboratorio privato o nell'ASL di competenza la cartella clinica elettronica verrà aggiornata o dal medico o dal case manager. Successivamente viene effettuata la valutazione del paziente in televisita e, durante la stessa, se necessario, potranno essere prescritti farmaci, cure o ulteriori analisi alle quali il paziente si deve sottoporre. Nei pazienti con alto rischio allo-HSCT, la programmazione del monitoraggio è

prevista una volta a settimana, salvo necessità che dimostrano un aumento del numero di cellule che viene svolto per iniziare la PET.

La programmazione della visita viene effettuata alla fine di ogni appuntamento dal clinico di riferimento che predispone lo slot successivo favorendo una continuità assistenziale considerando anche la sempre più frequente mobilità interregionale. La programmazione del paziente viene effettuata dal case manager previa indicazione medica, vi è quindi una sinergia tra medico ed infermiere case manager in quanto entrambi presenti al momento della visita.

#### 4.2.4 L'UTILIZZO DI STRUMENTI DIGITALI

Come peraltro già anticipato, il modello ottimale potrebbe beneficiare di alcuni strumenti, tipici della sanità digitale come:

- *la Cartella Clinica Elettronica (CCE);*
- *la Telemedicina.*

##### *La Cartella Clinica Elettronica (CCE)*

La Cartella Clinica Elettronica (CCE), definita come "una raccolta di dati clinici del paziente messa su supporto informatico integrato al servizio delle Aziende Ospedaliere" viene proposta nel modello ottimale al fine di ottimizzare il processo del paziente nel suo percorso di cura.

La CCE è stata introdotta dall'emendamento sulle Semplificazioni approvato dalle commissioni Affari Costituzionali e Attività produttive della Camera in vigore dal 12 febbraio 2012, in sostituzione alla cartella clinica cartacea in quanto più pratica e sicura mettendo a disposizione tutti i dati medici e clinici, dagli esami di laboratorio, alle visite e prescrizioni mediche registrandole digitalmente in tempo reale. Tale strumento ha, dunque, la funzione di: acquisire, aggiornare e rendere disponibili in tempo reale tutte le informazioni relative al paziente; condividendo velocemente le informazioni fra tutti gli operatori sanitari; effettuando ricerche statistiche e analisi sui dati dei pazienti; unificando e standardizzando le procedure operative del sistema ospedaliero (The Italian Times, 2020).

I vantaggi legati all'introduzione della cartella clinica elettronica sono molteplici. In particolare, all'interno del modello ottimale



proposto l'implementazione della CCE potrebbe:

- costituire una fonte di dati per studi scientifici e ricerche cliniche, favorendo così la produzione di evidenze scientifiche relative all'appropriatezza delle cure erogate rispetto agli standard.
- favorire l'integrazione e la comunicazione tra i professionisti sanitari coinvolti nel percorso di cura al fine di garantirne una corretta continuità.
- supportare la predisposizione del piano diagnostico terapeutico assistenziale.

### La Telemedicina

La necessità e l'evoluzione della digitalizzazione si sono concretizzate nell'ultimo trimestre del 2020 definendo così le "INDICAZIONI NAZIONALI PER L'EROGAZIONE DI PRESTAZIONI IN TELEMEDICINA". Tali indicazioni oggetto della conferenza Stato-Regioni del 17 Dicembre 2020 sono entrate ufficialmente nelle opportunità offerte dal Servizio sanitario nazionale.

L'obiettivo ultimo è far sì che le prestazioni di telemedicina (esempio la tele visita per le visite di controllo) rappresentino un elemento concreto di innovazione organizzativa nel processo assistenziale.

Introdurre la tele visita nel modello ottimale permetterà uno snellimento nei tempi e nei costi dei centri in cui vengono effettuati i trapianti soprattutto con riferimento alla fase di follow up. È emerso, infatti, che molti pazienti arrivano da fuori regione e pertanto sarebbe utile l'utilizzo di una tecnologia di tale tipo al fine di ridurre gli spostamenti dei pazienti e tutte le criticità ad esso connesse.

#### 4.2.5 L'INNOVAZIONE TECNOLOGICA: L'UTILIZZO DELLA PROFILASSI

Nel modello ottimale di presa in carico del paziente, la disponibilità della profilassi della riattivazione del CMV nei pazienti post allo-HSCT (R+) rappresenta una soluzione innovativa che consente di ottimizzare il percorso di presa in carico del paziente accelerando potenzialmente il processo di deospedalizzazione ed evitando le successive riospedalizzazioni, con un impatto positivo tanto per i pazienti quanto per il SSR e le strutture sanitarie coinvolte nella presa in carico del paziente. Inoltre, la disponibilità della

somministrazione per via endovenosa, accanto alla formulazione in compresse, permetterebbe l'inizio tempestivo della profilassi anche in quei pazienti che per la loro specifica condizione clinica hanno difficoltà ad assumere farmaci per via orale. In un modello ottimale, specie per i pazienti con mucositi, la somministrazione per via endovenosa del letermovir nei primi giorni, per poi passare alla somministrazione della profilassi per via orale rappresenterebbe una soluzione ottimale così da consentire, oltre a una migliore gestione del paziente e della sua qualità di vita, anche un'ottimizzazione della presa in carico del paziente, accelerando il processo di deospedalizzazione del paziente.

### 4.3 GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

La gestione multidisciplinare è il secondo pilastro del modello proposto e definisce un approccio fondamentale per favorire la continuità assistenziale per il paziente.

In particolare, la gestione dei pazienti post allo-HSCT a rischio di ri-attivazione del citomegalovirus costituisce un esempio paradigmatico della possibile integrazione delle risorse disponibili impegnate per ottenere risultati ottimali.

I presupposti gestionali sono:

- l'approccio multidisciplinare con integrazione delle differenti professionalità coinvolte nel percorso di cura del paziente (ematologia, trapiantologia, microbiologia, scienze infermieristiche, ecc.);
- la tempestività del processo.

La corretta gestione dei pazienti sottoposti ad allo-HSCT deve prevedere, oltre al personale altamente competente e affidabile, anche regole cliniche ed organizzative predisposte secondo un approccio Evidence Based. L'appropriatezza della cura, la continuità assistenziale e soprattutto la disponibilità ad utilizzare le tecnologie più innovative sono gli obiettivi da raggiungere.

Inoltre, numerosi studi dimostrano e pongono l'accento sull'importanza di introdurre all'interno del team multidisciplinare infermieri specializzati. Infatti, attraverso un'istruzione appropriata e approfondita, esperienze sul campo e l'acquisizione di skills specifiche, queste figure saranno in grado di offrire un supporto significativo all'interno del percorso di cura del paziente oncologico. La continuità della presa in carico del paziente da parte di queste

figure professionali e la creazione di una figura leader, in grado di offrire consulenza continua e maggiore attenzione al paziente all'interno del team, ha dimostrato di avere effetti positivi sullo stato di salute e la qualità di vita del paziente oncologico (McKenna et al., 2004).

Considerando tale approccio, la figura centrale è identificata nel case manager che dovrà fungere da collegamento tra le diverse fasi del processo, assicurando l'erogazione di cure di qualità e personalizzate riducendo così la frammentarietà tra i diversi attori ed i diversi livelli di assistenza. Il case manager nel modello proposto seguirà il paziente dalla presa in carico fino alla fine del percorso di cura. Infatti, ciò che sembra essere imprescindibile è la centralità del paziente al quale devono essere destinati servizi di qualità che mirino al soddisfacimento dei bisogni di quest'ultimo. Le responsabilità del case manager riguarderanno il miglioramento dei servizi forniti ed il supporto al paziente nelle diverse fasi del percorso, riequilibrando così, ove necessario, i rapporti di lavoro tra le diverse professionalità coinvolte. Si può concludere che la presenza di un infermiere case manager costituisce una strategia importante e innovativa che permetterà un migliore coordinamento delle cure e della loro qualità, e, al tempo stesso, una riduzione dei costi (Huber, 2004).

Infine, da quanto sopra esplicitato si evince che il processo sopra delineato ha consentito,

partendo da un'attenta analisi critica dei modelli di presa in carico emersi nei 4 centri di riferimento, di elaborare una proposta di modello ottimale che si basa sui seguenti pilastri principali:

- percorso di cura integrato sempre più orientato alla medicina di prossimità, in ottica di deospedalizzazione;
- supporto digitale;
- gestione multidisciplinare;
- sistemi informativi integrati;
- sistema di monitoraggio e controllo delle performance attraverso l'introduzione di indicatori per la valutazione e il miglioramento del percorso.

In particolare, la proposta di modello di presa in carico del paziente prevede, nella fase di post trapianto, l'impiego della profilassi tempestiva (giorno 0) al fine di prevenire potenziali complicanze con un conseguente impatto positivo in termini di:

- minori infezioni clinicamente significative da CMV;
- minore incidenza di reinfezioni da CMV e malattia conclamata;
- minori ri-ospedalizzazioni.

In conclusione, dopo aver analizzato il percorso di cura del paziente, vengono sintetizzate le best practice osservate nella Figura 4. Le best practice individuate sono sintetizzate e schematizzate nella Tabella 4.

FIGURA 4

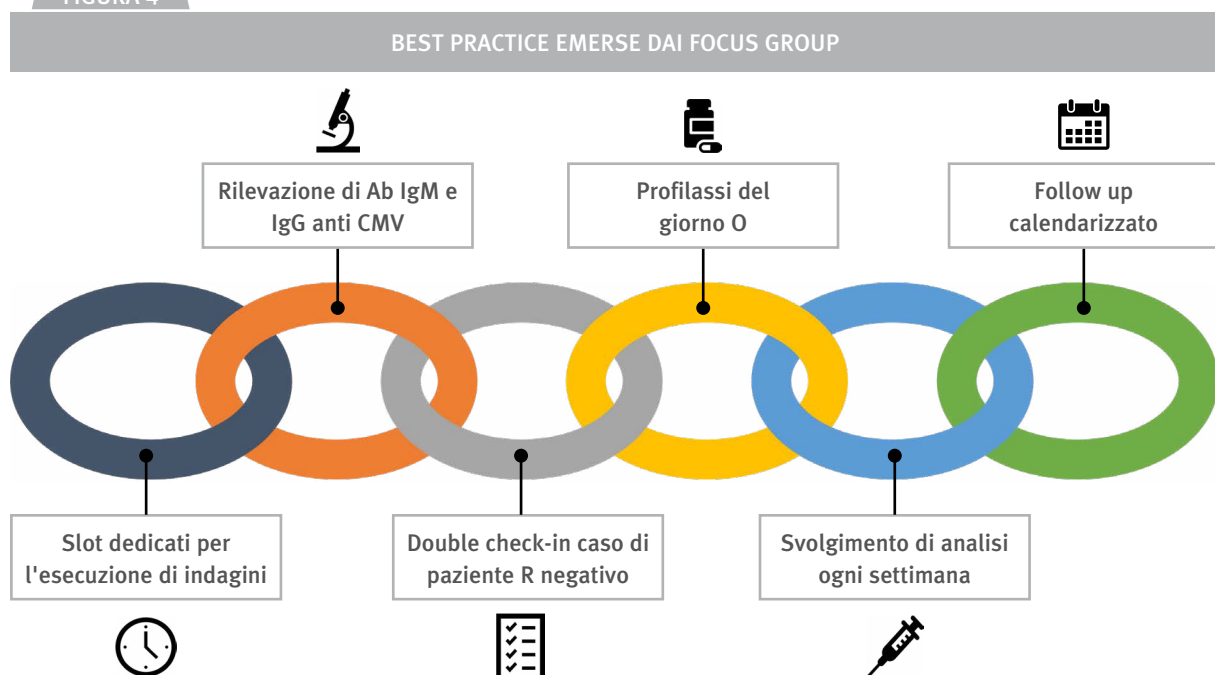




TABELLA 4

ELEMENTI CHIAVE DEL MODELLO DI GESTIONE DEI PAZIENTI POST TRAPIANTO DI MIDOLLO	
PRINCIPALI FASI DEL MODELLO	ELEMENTI CHIAVE
<b>1. Diagnosi</b>	Nella fase di diagnosi sono effettuate le <b>analisi</b> per rilevare la presenza nel siero di <b>Ab IgM e IgG anti-CMV</b> prima del trapianto così da determinare il rischio di un'infezione primaria da CMV e la riattivazione in seguito al trapianto.
<b>2. Post-trapianto</b>	Si conferma che nel post trapianto, per i pazienti R+ è fondamentale seguire le linee guida affinché la riattivazione del CMV possa essere evitata, sottoponendo tempestivamente i pazienti alla <b>profilassi</b> , come previsto dalla consensus GITMO, SITO, AMCLI.
<b>3. Follow-up</b>	Successivamente in seguito al trapianto deve essere effettuata la DNA-emia. La DNA-emia viene effettuata: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogni settimana nel primo trimestre post trapianto;</li> <li>• ogni due settimane nel secondo trimestre post trapianto;</li> <li>• successivamente una volta al mese fino a quando sarà terminata la profilassi/terapia della GVHD.</li> </ul> Di fondamentale importanza, <b>nella fase di follow up, è il ruolo del supporto digitale e della telemedicina</b> per poter gestire i pazienti tempestivamente in remoto, prevenendo così potenziali rischi per il paziente, in ottica di sua centralità nel percorso di presa in carico.

#### 4.4 SET DI INDICATORI

La proposta di modello ottimale non può non prevedere un sistema di indicatori in grado di assicurare un continuo monitoraggio e miglioramento del processo in un'ottica di value based healthcare. In particolare, il sistema di indicatori proposto è organizzato, secondo la logica tipica della balance scorecard, in 3 macro-aree:

- organizzazione;
- outcome;
- costi.

L'obiettivo è quello di analizzare e valutare l'efficacia e l'efficienza del modello, monitorarne l'implementazione e i risultati ottenuti. La suddetta proposta, nell'ottica di

agevolare l'implementazione del modello, prevede due tipologie di indicatori: **fortemente raccomandati** e **integrativi**. Gli indicatori **fortemente raccomandati** sono ritenuti dal gruppo di ricerca un elemento imprescindibile del modello. Tali indicatori si caratterizzano per la potenziale semplicità nella misurazione e/o, al contempo, per la rilevanza del loro monitoraggio e dell'analisi degli scostamenti rispetto alle *best practices* organizzative individuate (Tabella 5). Gli indicatori integrativi, invece, presidiano ulteriori aree critiche per il monitoraggio e la valutazione dei pazienti post allo-HSCT. Tali indicatori presentano una fattibilità medio bassa e sono complementari rispetto ai già citati indicatori (Tabella 6).

TABELLA 5

INDICATORI FORTEMENTE RACCOMANDATI					
INDICATORI	NUMERATORE	DENOMINATORE	BENCHMARK	NOTE / FONTE	FATTIBILITÀ
<b>% pazienti ri-ospedalizzati (sottoposti a profilassi)</b>	Pazienti ri-ospedalizzati dopo profilassi	Pazienti che hanno effettuato profilassi	39%	calcolato sui primi 100 giorni (Malagola et al., 2020)	Bassa
<b>% pazienti ri-ospedalizzati (non sottoposti a profilassi)</b>	Pazienti ri-ospedalizzati non sottoposti a profilassi	Pazienti che non sono stati sottoposti a profilassi	23%	calcolato sui primi 100 giorni (Malagola et al., 2020)	Bassa
<b>% di pazienti eleggibili in trattamento in profilassi dal giorno 0</b>	Pazienti eleggibili dal giorno 0	Totale pazienti che effettuano trapianto	100%	Focus Group	Alta
<b>Degenza media post trapianto (pazienti sottoposti a profilassi)</b>	Somma delle giornate di degenza dei pazienti sottoposti a profilassi	Pazienti che hanno effettuato profilassi	Dato storico	Focus Group	Alta
<b>Degenza media post trapianto (pazienti non sottoposti a profilassi)</b>	Somma delle giornate di degenza dei pazienti non sottoposti a profilassi	Pazienti che non sono stati sottoposti a profilassi	Dato storico	Focus Group	Alta
<b>Costi complicanze CMV per paziente (sottoposto a profilassi)</b>	Costi per complicanze dei pazienti sottoposti a profilassi	Pazienti che hanno effettuato profilassi	Dato storico	Gruppo di lavoro ALTEMS	Bassa
<b>Costi complicanze CMV per paziente (non sottoposto a profilassi)</b>	Costi per complicanze dei pazienti non sottoposti a profilassi	Pazienti che non sono stati sottoposti a profilassi	Dato storico	Gruppo di lavoro ALTEMS	Bassa
<b>Costo di ri-ospedalizzazione per paziente (sottoposti a profilassi)</b>	Costi per ri-ospedalizzazione dei pazienti sottoposti a profilassi	Pazienti che hanno effettuato profilassi	Dato storico	Gruppo di lavoro ALTEMS	Bassa
<b>Costo di ri-ospedalizzazione per paziente (non sottoposti a profilassi)</b>	Costi per ri-ospedalizzazione dei pazienti non sottoposti a profilassi	Pazienti che non sono stati sottoposti a profilassi	Storico	Gruppo di lavoro ALTEMS	Bassa
<b>% pazienti con follow up calendarizzato</b>	Pazienti con follow up	totale pazienti	100%	Focus Group	Media

TABELLA 6

GLI INDICATORI INTEGRATIVI					
INDICATORI	NUMERATORE	DENOMINATORE	BENCHMARK	NOTE/FONTE	FATTIBILITÀ
<b>% pazienti che accedono a slot dedicati per esami</b>	pazienti che accedono a slot dedicati	pazienti totali	100%	Focus Group	bassa
<b>n. Pazienti per case manager</b>	Pazienti totali	Case manager presenti	15 pazienti	Gruppo di lavoro ALTEMS	media
<b>% di pazienti sottoposti a double check</b>	pazienti sottoposti a analisi prima e dopo il trapianto	totale pazienti	100%	Focus Group	media
<b>% pazienti in day hospital per terapia PET</b>	pazienti in day hospital PET	totali pazienti	% pazienti sottoposti a terapia PET clinici	Storico	media
<b>% eventi avversi in seguito a terapia in profilassi</b>	eventi avversi in profilassi	eventi avversi totali	10%	Calcolato entro la 16esima settimana dal trapianto Restelli et al., 2019	media
<b>% pazienti che sviluppano infezione clinicamente significativa da CMV in seguito a profilassi</b>	pazienti che sviluppano CMV in seguito a trattamento	pazienti post trapianto	16%	Calcolato entro la 48esima settimana dal trapianto Restelli et al., 2019	media
<b>Costo totale per paziente</b>	Somma dei costi diretti totali dei pazienti post trapianto	Numero di pazienti post trapianto	Storico	Gruppo di lavoro ALTEMS	bassa

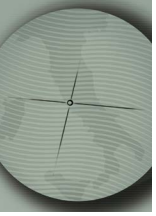
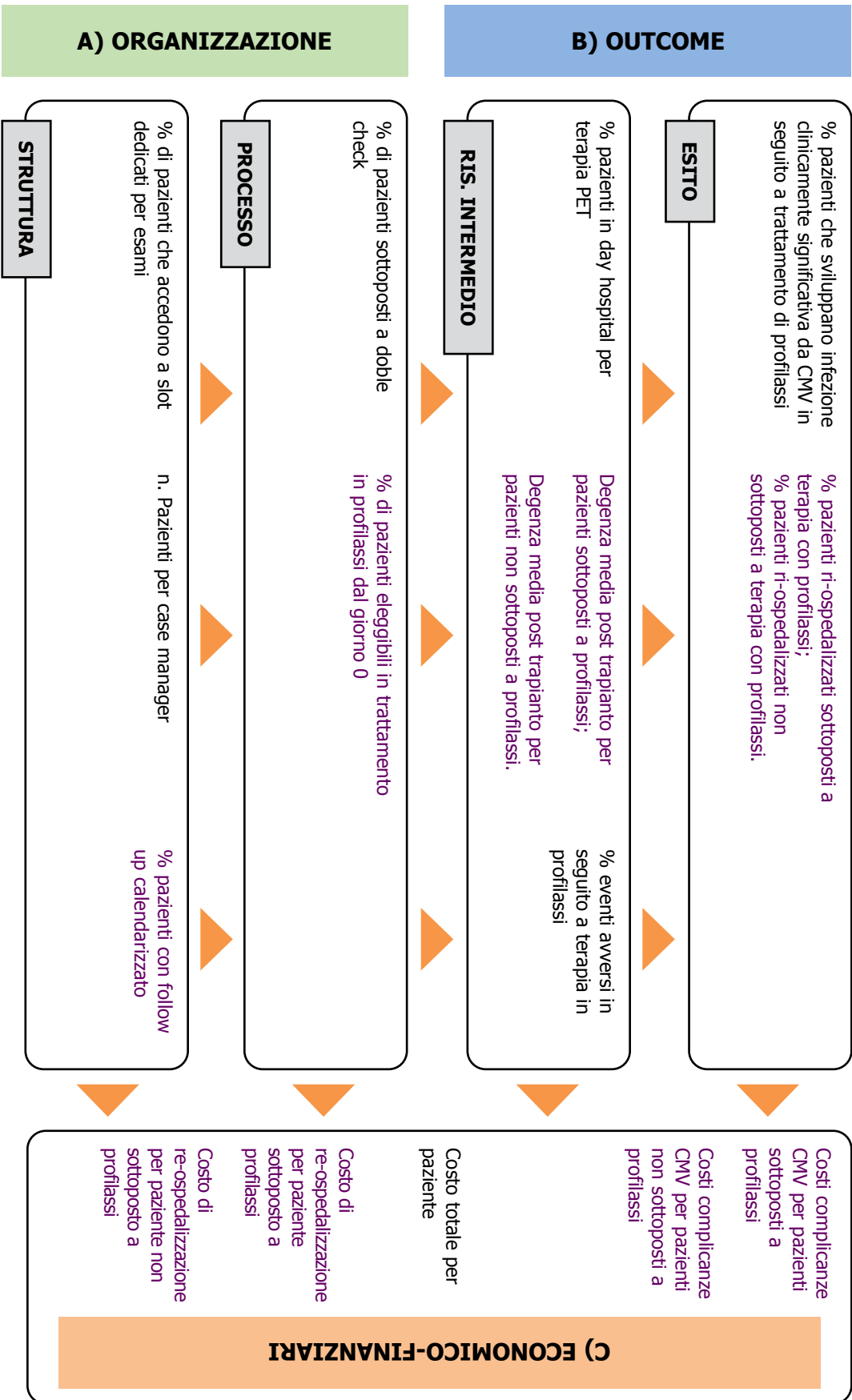


FIGURA 5

LA BALANCE SCORECARD DEL PAZIENTE POST-ALLO-HSCT A RISCHIO DI RI-ACTIVAZIONE DEL CITOMEGALOVIRUS (IN VIOLA GLI INDICATORI FORTEMENTE RACCOMANDATI)



# 5. Analisi economica del percorso ottimale nella gestione dei pazienti post allo-HSCT a rischio di ri-attivazione del citomegalovirus

## 5.1 ACTIVITY BASED COSTING ANALYSIS

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi:

- identificazione delle risorse, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
- misurazione dei costi, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
- valorizzazione dei risultati: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso (Ruggeri et al., 2017).

L'analisi in oggetto si propone di quantificare sotto il profilo farmacoeconomico i costi e gli eventi associati ai due diversi percorsi di presa in carico del paziente post allo-HSCT di seguito riportati:

- profilassi;
- terapia Preemptive (PET).

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- i costi diretti relativi all'acquisizione delle alternative farmacologiche per l'erogazione della profilassi (letermovir) e della terapia preemptive (PET), basata sull'assunzione dei farmaci valganciclovir, ganciclovir, foscarnet;
- i costi relativi alle riospedalizzazioni successive alla dimissione iniziale per quei pazienti che sviluppano livelli elevati di viremia;
- i costi di gestione delle infezioni nosocomiali e del rigetto del trapianto conseguenti all'intervento iniziale.

I risultati sono espressi in termini di costo pieno dei percorsi di cura considerati nella presente analisi:

- nessuna profilassi;
- profilassi con la terapia combinata flaconi EV/comprese.

I risultati sono altresì espressi in termini di costi differenziali tra i percorsi che prevedono il ricorso alla profilassi ed il percorso che non include la profilassi.

### 5.1.1 DATI DI EFFICACIA

In Tabella 7 sono riportati i valori di efficacia considerati nel modello di valutazione economica associati ai percorsi terapeutici inclusi nell'analisi. Le voci di costo relative alla fase successiva all'intervento di trapianto di midollo osseo sono state pesate per i parametri di efficacia reperiti in Malagola et al. (2020) e riportati nella seguente tabella.

TABELLA 7

PARAMETRI DI EFFICACIA (MALAGOLA ET AL., 2020)		
RISCHIO CMV	PROFILASSI	NO PROFILASSI
<b>Rischio CMV</b>	8%	44%
<b>Malattia da CMV conclamata post terapia PET</b>	2%	12%
<b>Tasso di riospedalizzazione</b>	23%	39%
<b>Tasso di insorgenza di infezioni ospedaliere</b>	45%*	75%*
<b>Probabilità di rigetto post-operatorio</b>	23%	29%

(\*) valore cumulato di infezioni fungine ed infezioni ospedaliere.

TABELLA 8

COSTO UNITARIO DELLE COMPLICANZE (RESELLI ET AL., 2019)	
PROCEDURE	COSTO UNITARIO
<b>Malattia da CMV</b>	€ 6.969,73
<b>Riospedalizzazioni correlate al CMV</b>	€ 3.738,00
<b>Infezioni ospedaliere</b>	€ 3.134,74
<b>Rigetto post-operatorio</b>	€ 4.321,69
<b>Neutropenia correlata alla PET</b>	€ 214,90

### 5.1.2. DATI DI COSTO

Per la quantificazione economica delle complicanze associate alla gestione del paziente post allo-HSCT e per l'individuazione dei principi attivi utilizzati per la PET e la durata media in giorni di ciascuna terapia, è stata considerata l'analisi di costo efficacia di Restelli et al. (2019) (Tabelle 8 e 9).

La posologia media è stata reperita dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun farmaco. Per quanto concerne il tasso di ricorso a ciascun principio attivo, i valori riportati in Tabella 9 sono stati reperiti mediante somministrazione di uno specifico questionario al panel di esperti coinvolti nello studio. La Tabella

9 riporta i costi di acquisizione delle alternative farmacologiche per milligrammo utilizzate durante la gestione del paziente ed estrapolate dalle Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per i farmaci di classe A e H.

Per quanto concerne il consumo di risorse in termini di ricorso alla profilassi, la Tabella 10 riporta lo schema di erogazione della strategia farmacologica basata sul ricorso combinato a flaconi e compresse, che rappresenta il nostro scenario di riferimento "Profilassi". Per la quantificazione dei costi terapia, dal confronto con il panel di esperti coinvolti è emerso che in pratica clinica vi è un ricorso del 95% alla posologia di 240mg. In caso di ricorso a tale posologia, le linee guida suggeriscono un

TABELLA 9

COSTO DI ACQUISIZIONE DELLE ALTERNATIVE FARMACOLOGICHE DELLA PREEMPTIVE THERAPY (PET)					
	Costo/mg [3]	TASSO DI RICORSO [4]	DOSE MEDIA GIORNALIERA (mg)	GIORNI [2]	COSTO TOTALE
<b>Valganciclovir</b>	€ 0,02	60,00%	900	14	<b>€ 171</b>
<b>Ganciclovir</b>	€ 0,05	30,00%	700	14	<b>€ 154</b>
<b>Foscarnet</b>	€ 0,01	10,00%	12600	14	<b>€ 186</b>
<b>Totale Preemptive therapy (PET)</b>					<b>€ 511</b>

TABELLA 10

COSTO DI ACQUISIZIONE PER LA PROFILASSI*		
	GIORNI	COSTO TOTALE
<b>Letermovir - terapia combinata</b>	100	<b>€ 16.002</b>
<b>Ciclosporina</b>	100	<b>€ 858</b>
<b>Letermovir - terapia comb. &amp; cicl.</b>		<b>€ 16.860</b>

\* Per lo sviluppo dell'analisi farmaco-economica è stato considerato un ricorso combinato alla profilassi con formulazione EV per i primi 16 giorni e con compresse per i successivi 84 giorni.

utilizzo della profilassi in combinazione con la ciclosporina. Pesando il tasso di ricorso alla profilassi e distinguendo per le due posologie disponibili in compresse (240mg e 480mg) è emerso che il dosaggio medio giornaliero da pratica clinica sia pari a 252 mg.

In Tabella 10 sono riportati i costi totali della terapia di profilassi. Sono stati considerati i prezzi ex factory di letermovir 240/480 mg compresse e soluzione per infusione al netto delle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006 ottenuti dalla determina AIFA del 3 Settembre 2018.

### 5.1.3 RISULTATI

Di seguito si riportano i risultati ottenuti dall'analisi economica condotta pesando i dati di costo per i dati di efficacia considerati su una coorte di 1.000 pazienti ipotetici.

La Tabella 11 riporta i risultati dell'analisi che considera un campione ipotetico di 1.000 pazienti nei due scenari considerati: dall'analisi

emerge che il ricorso alla profilassi implica una riduzione pari a 360 delle infezioni da CMV clinicamente significative, per un totale di costi evitati in termini di erogazione della terapia PET pari a €261.440. Il ricorso alla profilassi si configura come una soluzione per prevenire il numero di infezioni da CMV conclamata in quanto, rispetto alla non profilassi, consentirebbe di prevenire circa 100 infezioni ed evitare i costi ad esse associati, pari a circa -€696.973. Come riportato nella seguente tabella, la strategia di profilassi, rispetto alla non profilassi, consentirebbe di evitare inoltre 160 riospedalizzazioni, 330 infezioni ospedaliere e considerando anche i casi di rigetto post-trapianto, generare un risparmio pari a €2.756.217 tramite un minor impiego di risorse sanitarie.

Dall'analisi condotta, si evince che, considerando una coorte ipotetica di 1.000 pazienti post allo-HSCT eleggibili, un investimento in profilassi pari a €16.860.026 consentirebbe di:

TABELLA 11

COSTO TOTALE DEL PERCORSO TERAPEUTICO SENZA E CON PROFILASSI				
x 1000 PZ	NO PROFILASSI	PROFILASSI	Δ VS NESSUNA PROFILASSI	DIFFERENZIALE
<b>Profilassi con letermovir (A)</b>	-	1.000	+1.000	€ 16.860.026
<b>N° infezioni da CMV clinicamente significative</b>	440	80	-360	- € 261.440
<b>N° casi CMV</b>	120	20	-100	- € 696.973
<b>N° ri - ospedalizzazioni</b>	390	230	-160	- € 598.080
<b>N° infezioni ospedaliere</b>	750	450	-300	- € 940.422
<b>N° rigetti post-operatorio</b>	290	230	-60	- € 259.301
<b>TOTALE COSTI EVITATI (B)</b>				<b>- € 2.756.217</b>
<b>IMPATTO NETTO (A-B)</b>				<b>€ 14.103.809</b>

- ridurre di circa 360 casi il numero di pazienti con infezione da CMV clinicamente significativa (da 440 a 80) e i relativi costi associati (con un risparmio pari a €261.440)
- prevenire 100 casi di infezione conclamata di CMV (20 vs 120/1.000 pazienti) con un conseguente risparmio in termini di costi di gestione della patologia,
- ridurre il numero di riospedalizzazioni, di infezioni ospedaliere, nonché della probabilità di rigetto successiva al trapianto generando un risparmio totale associato al minor impiego di risorse sanitarie correlate pari a €2.756.217 con un impatto netto in termini di risorse sanitarie assorbite pari a €14.103.809,

ossia € 14.104 per paziente.

Ne consegue che l'impiego della profilassi in questa categoria di pazienti rappresenta un investimento fondamentale per il SSN nel suo complesso non solo sotto il profilo organizzativo, come sopra esplicitato, ma anche sotto il profilo economico e sociale sia per i pazienti e la società che per il SSN nel suo complesso.

Occorre inoltre evidenziare, alla luce dello scenario attuale particolarmente segnato dalla pandemia COVID19, come il modello di presa in carico ottimale sopra presentato, che promuove l'uso della profilassi, ben si concilia con la necessità di accelerare il processo di deospedalizzazione dei pazienti, in ottica di medicina di prossimità.

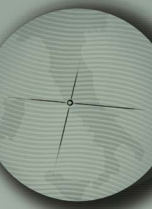
## Bibliografia

- [1] Associazione Italiana Contro le Leucemie, Linfomi e Mielomi (2020).
- [2] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – Lista di Trasparenza Farmaci Classe H; disponibile a: <https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>.
- [3] DETERMINA 3 settembre 2018, GU del 17/09/2018
- [4] Biagi B., Biavati C., Contini A., Franchini L., Santini L., Taglioni M., Toschi E., Trevisani B., Wienand U., Berti E., Santis I., La Porta P., Serra V. (2013). Guida per i valutatori alla verifica dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) nell'ambito delle visite di accreditamento
- [5] Bowman L. J., Iuppa Melaragno J. e Brennan D.C. (2016). Letermovir for the management of cytomegalovirus infection. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.
- [6] Copeland Edward A. (2006) Hematopoietic stem-cell transplantation (review article). N Engl J Med.
- [7] Ciccone M.M., Aquilino A., et al. (2010). Feasibility and effectiveness of a disease and care management model in the primary health care system for



- patients with heart failure and diabetes (Project Leonardo). DOI: 10.2147/vhrm.s9252.
- [8] Deleenheer B., Spriet I. e Maertens J. (2018). Pharmacokinetic drug evaluation of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*.
- [9] El Baz, N., Middel, B., Van Dijk, J. P., Oosterhof, A., Boonstra, P. W., & Reijneveld, S. A. (2007). Are the outcomes of clinical pathways evidence-based? A critical appraisal of clinical pathway evaluation research. *Journal of evaluation in clinical practice*, 13(6), 920-929.
- [10] Every, N. R., Hochman, J., Becker, R., Kopecky, S. & Cannon, C. P. (2000) AHA scientific statement. Critical pathways: a review. *Circulation*, 101, 461-465.
- [11] Expert Opinion.
- [12] Foolad F., Aitken S.L. e Roy F. Chemaly (2018). Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection in adult cytomegalovirus-seropositive hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Review of Clinical Pharmacology* .
- [13] Furuhashi, H., Araki, K., Ogawa, T., & Ikeda, M. (2017). Effect on Completion of Clinical Pathway for Improving Clinical Indicator: Cases of Hospital Stay, Mortality Rate, and Comprehensive-Volume Ratio. *Journal of medical systems*, 41(12), 206.
- [14] Mackall C, Fry T, Gress R, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:457-462 .
- [15] Malagola, M., Pollara, C., Polverelli, N., Zollner, T., Bettoni, D., Gandolfi, L., ... & Russo, D. (2020). Advances in CMV Management: A Single Center Real-Life Experience. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8.
- [16] Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. (2017). Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.*;377(25):2433-2444.
- [17] Morgan, D.L. (1997) *Focus Groups as Qualitative Research*. Sage Publications, Thousand Oaks. <https://doi.org/10.4135/9781412984287>.
- [18] Panella, M., Marchisio, S., & Di Stanislao, F. (2003). Reducing clinical variations with clinical pathways: do pathways work? *International Journal for Quality in Health Care*, 15(6), 509-521.
- [19] Restelli U, Croce D, Pacelli V et al. (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*; 12: 1127-36.
- [20] Ruggeri, M., Basile, M., Armuzzi, A., & Cicchetti, A. (2016). Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 4(1), 0-0.





## ALLEGATO 1

### ALLEGATO 1

PARTECIPANTI FOCUS GROUP			
NOME	COGNOME	RUOLO	ENTE
<b>Simona</b>	<b>Sica</b>	Ematologa	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Irccs
<b>Patrizia</b>	<b>Chiusolo</b>	Ematologa	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Irccs
<b>Rosaria</b>	<b>Santangelo</b>	Microbiologa	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Irccs
<b>Andrea</b>	<b>D'Alessio</b>	Farmacista Ospedaliero	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Irccs
<b>Marco</b>	<b>Cioce</b>	Infermiere	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Irccs
<b>Corrado</b>	<b>Girmenia</b>	Ematologo	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I
<b>Anna Paola</b>	<b>Iori</b>	Ematologa	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I
<b>Paola</b>	<b>Carluccio</b>	Ematologa	Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari
<b>Agata</b>	<b>Calvario</b>	Microbiologa	Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari
<b>Francesca</b>	<b>Bonifazi</b>	Ematologa	Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna Policlinico S. Orsola – Malpighi
<b>Tiziana</b>	<b>Lazzarotto</b>	Microbiologa	Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna Policlinico S. Orsola – Malpighi
<b>Giulia</b>	<b>Pensalfine</b>	Farmacista Ospedaliero	Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna Policlinico S. Orsola – Malpighi
<b>Barbara</b>	<b>Ruffini</b>	Infermiera	Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna Policlinico S. Orsola – Malpighi
<b>Michelina</b>	<b>Stefania</b>	Infermiera case manager	Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna Policlinico S. Orsola – Malpighi