

**DISCIPLINARE CLINICO-ORGANIZZATIVO-ASSISTENZIALE**

## **LMA Secondarie e ad Alto Rischio:**

---

# **Somministrazione della Chemioterapia Intensiva di Consolidamento in Regime di Day Hospital**

*Febbraio 2026*



Il progetto è stato sviluppato con il supporto non condizionante di Jazz Pharmaceuticals



## INDICE

---

<b>01 – Contesto e Introduzione</b> .....	3
02 – Il Gruppo di Progetto.....	4
03 – Il Team Multidisciplinare .....	5
04 – La Struttura del Percorso in Day Hospital .....	6
05 – La Selezione del Paziente .....	7
06 – Trattamenti Pre-somministrazione.....	9
07 – La Terapia di Consolidamento.....	10
08 – Monitoraggio in Day Hospital.....	11
09 – Gestione delle Complicanze Intra-somministrazione .....	12
10 – Criteri di Dimissione .....	13
11 – Follow-up .....	14
12 – Gestione delle Complicanze Post-dimissione .....	15
13 – Servizi Addizionali a Supporto.....	17
14 – Patient Education.....	18
15 – Formazione del Personale.....	19
16– Analisi Farmacoeconomica .....	19

## 01

## CONTESTO E INTRODUZIONE

Le leucemie mieloidi (LMA) secondarie o ad alto rischio, rappresentano una categoria di leucemie ad alto rischio che derivano da preesistenti sindromi mielodisplastiche (SMD), neoplasie mieloproliferative o da esposizione a trattamenti citotossici (leucemie terapia-correlate), caratterizzate da una prognosi sfavorevole e da una maggiore resistenza ai trattamenti standard rispetto alle forme *de novo*.

Le chemioterapie intensive svolgono un ruolo chiave nella gestione di queste neoplasie, con obiettivi specifici quali l'induzione della remissione completa e il consolidamento della risposta, al fine di aumentare la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. In tale contesto, la somministrazione del trattamento di consolidamento in Day Hospital (DH) rappresenta un'opzione organizzativa di crescente rilevanza, capace di garantire un'efficacia clinica sovrapponibile al ricovero ordinario, con il potenziale di ridurre al contempo il rischio di infezioni nosocomiali e migliorare la qualità di vita del paziente.

Il presente disciplinare clinico-organizzativo-assistenziale nasce dall'esigenza condivisa di un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale di esperti di formalizzare raccomandazioni operative per la somministrazione sicura ed efficiente della chemioterapia intensiva di consolidamento in DH, in pazienti affetti da LMA secondaria o ad alto rischio. L'obiettivo è quello di definire standard di processo condivisi che garantiscano la sicurezza del paziente, l'efficacia del trattamento e la sostenibilità del modello organizzativo.

Il disciplinare è stato sviluppato attraverso un percorso di consensus multidisciplinare e multiprofessionale che ha coinvolto ematologi, farmacisti ospedalieri di centri di riferimento nazionali e farmacoeconomisti, con l'obiettivo di tradurre l'esperienza clinica in raccomandazioni operative immediatamente applicabili. Il disciplinare non sostituisce le linee guida cliniche vigenti, ma integra le raccomandazioni scientifiche con una declinazione organizzativa specifica per il setting di DH.

### Il progetto

Il presente disciplinare si inserisce nell'ambito di un progetto strutturato di consensus clinico-organizzativo realizzato nel corso del 2025, con il coinvolgimento di un gruppo multidisciplinare composto da ematologi operanti in centri di riferimento nazionali, farmacisti ospedalieri e un farmacoeconomista.

Il progetto è stato sviluppato con il supporto non condizionante di Jazz Pharmaceuticals e con coordinamento tecnico-scientifico indipendente, con l'obiettivo di definire un modello condiviso, clinicamente sicuro e organizzativamente sostenibile per la somministrazione della chemioterapia intensiva di consolidamento in Day Hospital (DH) nei pazienti affetti da LMA secondaria o ad alto rischio.

Il framework progettuale si è articolato in tre fasi sequenziali:

- **Analisi del contesto clinico e organizzativo**, con revisione delle evidenze scientifiche e valutazione delle criticità del modello tradizionale in ricovero ordinario;
- **Definizione dei criteri clinici e logistici di eleggibilità**, con identificazione dei requisiti minimi per l'implementazione sicura del consolidamento in DH;
- **Valutazione dell'impatto organizzativo e farmacoeconomico**, attraverso un modello di Budget Impact volto a stimare sostenibilità e scalabilità del percorso.

Ciascuna fase ha contribuito alla costruzione progressiva del presente disciplinare, che rappresenta la sintesi condivisa del lavoro del gruppo e fornisce standard operativi immediatamente applicabili nei diversi contesti regionali.

I capitoli successivi declinano operativamente i principi metodologici sopra descritti, traducendoli in criteri clinici, organizzativi e gestionali applicabili nella pratica assistenziale.

## 02

## IL GRUPPO DI PROGETTO

Il disciplinare è stato elaborato attraverso un percorso di consensus che ha coinvolto un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale di esperti operanti in centri di riferimento ematologici italiani. Il gruppo comprende ematologi di esperienza consolidata nella gestione delle leucemie mieloidi acute secondarie e ad alto rischio, nonché farmacisti ospedalieri specializzati nella gestione delle terapie oncologiche intensive.

### Ematologi

- Massimo Breccia – Policlinico Umberto I, Roma
- Claudio Cartoni – Policlinico Umberto I, Roma
- Francesco Di Raimondo – AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania
- Maria Paola Martelli – Università e Azienda Ospedaliera di Perugia
- Livio Pagano – Policlinico Agostino Gemelli, Roma
- Elisabetta Todisco – ASST Valle Olona, Busto Arsizio

### Farmacisti Ospedalieri

- Anna Marra – Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara
- Alessandro D'Arpino – Azienda Ospedaliera di Perugia
- Gaspare Guglielmi – AORN Cardarelli – Napoli

### Farmacoeconomista

- Andrea Marcellusi – Università di Milano

## 03

## IL TEAM MULTIDISCIPLINARE

La somministrazione della chemioterapia intensiva di consolidamento in regime di Day Hospital richiede il coinvolgimento di un team di professionisti con competenze specifiche e ruoli definiti. Il gruppo di progetto ha identificato due livelli di team: un Core Team, attivo in maniera continuativa durante il percorso di DH, e un Extended Team, coinvolto su richiesta in base alle condizioni cliniche del paziente.

### Core Team

L'Ematologo è la figura centrale e reperibile h24 o in regime di guardia. L'ematologo formula la diagnosi, indica il trattamento appropriato e prescrive la terapia sulla base della valutazione complessiva della malattia e delle caratteristiche del paziente. Durante la terapia di consolidamento, le consulenze multidisciplinari sono generalmente meno frequenti rispetto alla fase di induzione, poiché le principali valutazioni vengono effettuate in quella sede. Anche la decisione di procedere con la somministrazione in DH è di competenza dell'ematologo di riferimento.

### Extended Team

I professionisti afferenti all'Extended Team sono figure sanitarie coinvolte a vario titolo nel percorso del paziente, il cui ruolo risulta estremamente rilevante anche in un percorso in DH, con alcune differenze rispetto al percorso in ricovero ordinario.

- **Farmacista Ospedaliero:** si occupa della definizione degli aspetti organizzativi della schedula di trattamento e della validazione farmacologica della prescrizione, garantendo la correttezza delle dosi, la compatibilità dei farmaci e la corretta preparazione delle terapie, in accordo con l'organizzazione del DH.
- **Infermieri di DH:** costituiscono il presidio operativo fondamentale per la somministrazione e il monitoraggio del paziente in regime ambulatoriale. Il personale infermieristico deve essere specificamente formato in merito al monitoraggio dei parametri vitali, alla gestione degli accessi venosi (come già abituale per queste figure professionali), ma anche all'attivazione dei percorsi interni in presenza di red flag cliniche. Le figure infermieristiche coinvolte includono: il Case Manager, responsabile del coordinamento del percorso del paziente; l'Infermiere di DH, addetto alla somministrazione e al monitoraggio; il bed manager, che gestisce la programmazione degli accessi e l'ottimizzazione degli spazi.
- **Infettivologo:** coinvolto su richiesta dell'ematologo in presenza di complicanze infettive o per la definizione della profilassi antimicrobica, in particolare nei pazienti con storia di colonizzazione da batteri multiresistenti o con episodi infettivi ricorrenti. La sua disponibilità è raccomandata come consulenza programmabile per i centri che gestiscono regolarmente pazienti in consolidamento in DH.
- **Medico del pronto soccorso:** può essere coinvolto in caso di deterioramento clinico acuto che richieda un accesso in pronto soccorso di un paziente trattato in DH. È fondamentale che questi professionisti siano a conoscenza delle peculiarità cliniche del paziente ematologico in trattamento intensivo, anche attraverso percorsi formativi condivisi.

*Il gruppo di lavoro raccomanda che ogni centro definisca procedure operative standard (SOP) per l'attivazione dei diversi professionisti del team, con modalità di contatto chiare e tempi di risposta definiti per ciascuna figura coinvolta.*

## 04

## LA STRUTTURA DEL PERCORSO IN DAY HOSPITAL

L'organizzazione del percorso di somministrazione in regime di Day Hospital deve essere strutturata in modo da garantire la sicurezza clinica del paziente, l'efficienza operativa del centro e la flessibilità necessaria a rispondere a eventuali variazioni delle condizioni cliniche. Il gruppo di lavoro ha identificato una serie di principi organizzativi fondamentali.

### Programmazione delle sedute di somministrazione

La terapia di consolidamento deve essere somministrata preferibilmente nei primi giorni della settimana, orientativamente dal lunedì al giovedì. Questo accorgimento consente di disporre di un margine temporale per la gestione di eventuali complicanze che si manifestino nei giorni successivi, evitando che si presentino nel fine settimana, quando la disponibilità di personale specialistico e di servizi di supporto può essere ridotta.

Non è necessario concentrare tutti i pazienti negli stessi giorni: raggruppare gli accessi in poche giornate o in specifici momenti della giornata comporterebbe un affollamento del Day Hospital, tempi di attesa più lunghi e una minore capacità di monitoraggio individuale. Si raccomanda invece una distribuzione equilibrata degli accessi nell'arco della settimana, privilegiando, ove possibile, la somministrazione nelle ore mattutine. Questo permette di disporre del pomeriggio per il monitoraggio post-infusionale e per la gestione di eventuali reazioni avverse, prima della dimissione del paziente, definite comunque rare.

### Infrastruttura e strumenti

Il Day Hospital deve essere dotato delle attrezzature necessarie per il monitoraggio dei parametri vitali, la somministrazione sicura dei chemioterapici e la gestione delle emergenze. È necessaria la disponibilità di posti letto di Osservazione Breve Intensiva (OBI) o di aree dedicate all'osservazione prolungata, per i casi in cui il paziente necessita di un monitoraggio più esteso prima della dimissione.

# 05

## LA SELEZIONE DEL PAZIENTE

La selezione accurata del paziente candidabile alla chemioterapia intensiva di consolidamento in regime di Day Hospital rappresenta il presupposto fondamentale per la sicurezza del modello. Il gruppo di lavoro ha identificato due categorie di criteri di selezione: criteri legati alla patologia e al paziente, valutati in fasi successive del percorso terapeutico, e criteri legati alla logistica e all'affidabilità del paziente e del suo contesto familiare.

### Criteri legati alla patologia e al paziente

La valutazione del paziente per l'accesso al consolidamento in DH avviene in tre momenti distinti del percorso terapeutico: prima dell'induzione, durante l'induzione e dopo il completamento del trattamento di induzione. Si tratta quindi di una valutazione dinamica, necessaria ad assicurarsi in tutte le fasi del processo la possibilità di procedere con una chemioterapia intensiva di consolidamento in DH.

Nella fase pre-induzione, il cui setting di somministrazione comunque rimane immutato, viene effettuata una valutazione della fragilità attraverso strumenti di assessment standardizzati, e uno screening pre-terapia comprendente valutazione cardiologica ed esami ematochimici di base. Questi elementi forniscono un profilo di partenza rispetto al quale confrontare le eventuali variazioni indotte dal trattamento.

Durante la fase di induzione, la selezione dei pazienti per il consolidamento intensivo viene effettuata tenendo conto delle comorbidità, valutate mediante score clinici validati a discrezione dell'ematologo. Il Ferrara Score valuta le comorbidità e la funzione d'organo, fornendo un indice di rischio procedurale. Il GITMO Score valuta invece la fitness globale del paziente, considerando parametri funzionali, cognitivi e psicosociali.

Nella fase post-induzione, il paziente deve essere in remissione completa documentata, ottenuta con uno o due cicli di induzione intensiva. È prevista una valutazione dinamica e strumentale della fragilità, secondo le linee guida della Società Italiana di Ematologia (SIE), che tenga conto delle caratteristiche di fitness iniziali e degli eventuali eventi avversi verificatisi durante l'induzione. Ad esempio, in caso di infezioni polmonari intercorrenti, è raccomandata una rivalutazione radiologica polmonare; in caso di tossicità cardiaca, un ecocardiogramma aggiornato. La colonizzazione da parte di batteri multiresistenti negli ultimi 30 giorni deve essere valutata caso per caso e non costituisce di per sé una controindicazione assoluta. Allo stesso modo, episodi infettivi intercorsi durante l'induzione non rappresentano di per sé un criterio di esclusione dal consolidamento in DH. L'esclusione viene considerata solo in casi selezionati, ad esempio in presenza di fragilità infettiva documentata o di infezioni attive non controllate.

### Criteri legati alla logistica e all'affidabilità del paziente

Oltre ai criteri clinici, la candidabilità al consolidamento in DH dipende in misura rilevante dalle caratteristiche logistiche e sociali del paziente. Il gruppo di lavoro ha identificato i seguenti requisiti irrinunciabili:

- La presenza di un caregiver disponibile h24 è considerata un elemento essenziale, imprescindibile non negoziabile. Il caregiver deve essere in grado di riconoscere i segnali di allarme, di contattare tempestivamente il personale sanitario e, in caso di necessità, di accompagnare il paziente al Pronto Soccorso. È previsto un assessment psico-sociale del contesto familiare per verificare la disponibilità e le competenze del caregiver.

- La distanza massima tra il domicilio del paziente e il centro di riferimento – o, in alternativa, dal Pronto Soccorso più vicino – deve essere inferiore a 30 minuti di percorrenza. È ritenuto più appropriato, in caso di emergenza, l'accesso al PS più vicino, al posto di far recare il paziente al centro di riferimento con tempi di trasporto più lunghi.
- Il paziente e il caregiver devono aver ricevuto una formazione adeguata sul monitoraggio dei parametri principali e sulle modalità di contatto con il team ematologico in caso di comparsa di sintomi di allarme.

*In alcune realtà istituzionali sono presenti modalità organizzative che consentono la valutazione e alcune prestazioni infermieristiche per pazienti ad alto rischio a livello domiciliare. Questa modalità, auspicabile ma non essenziale per definire un protocollo di somministrazione di chemioterapia intensiva in DH, tuttavia, presenta una significativa disomogeneità territoriale dovuta a regolamentazioni regionali differenti e non è applicabile in tutti i contesti.*

## 06

## TRATTAMENTI PRE-SOMMINISTRAZIONE

Prima di procedere alla somministrazione della chemioterapia intensiva di consolidamento, è necessario definire le eventuali terapie di supporto e profilassi da somministrare. Il gruppo di lavoro ha condiviso i seguenti orientamenti.

### **Premedicazione antiemetica**

Non esistono premedicazioni antiemetiche obbligatorie per il trattamento di consolidamento in DH. La premedicazione con antiemetici può essere prevista a discrezione del medico, sia nella fase di induzione che in quella di consolidamento, sulla base della tolleranza individuale del paziente e della schedula di trattamento adottata.

### **Profilassi infettivologica**

La profilassi antibatterica con chinolonici e la profilassi antimicotica non sono obbligatorie ma sono somministrate a discrezione del medico, soprattutto nella fase di consolidamento. La scelta dipende anche dall'epidemiologia locale del centro, in particolare dalla prevalenza di germi resistenti e dalla storia infettivologica del paziente. La profilassi antimicotica viene effettuata solo se indicata, a discrezione del clinico e sulla base della storia clinica del paziente, per la bassa incidenza di infezioni fungine invasive in questa fase del trattamento. La profilassi antibatterica routinaria non è raccomandata come pratica standard.

## 07

## LA TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO

La selezione del regime chemioterapico di consolidamento da somministrare in setting di Day Hospital deve tenere conto non solo dell'efficacia clinica, ma anche delle caratteristiche farmacologiche della terapia in termini di logistica di somministrazione, profilo di sicurezza e compatibilità con il setting ambulatoriale.

### CPX-351

CPX-351 (citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale) rappresenta al momento l'unica opzione di terapia di consolidamento preferenziale per la somministrazione in regime di Day Hospital. I principali vantaggi di questo farmaco nel contesto del DH sono:

- Riduzione del rischio infettivo: le caratteristiche farmacologiche evitano l'esposizione sistemica a picchi di concentrazione, favorendo così anche la protezione della mucosa gastrica, con conseguente riduzione della colonizzazione da parte di alcuni patogeni.
- Breve durata di somministrazione: l'infusione si completa in circa 90 minuti, consentendo una gestione efficiente della giornata di DH e permettendo un adeguato periodo di osservazione post-infusionale prima della dimissione.

### Citarabina ad alte dosi (ARA-C)

La citarabina ad alte dosi, somministrata in infusione continua o ogni 12 ore, presenta significative criticità logistiche per l'utilizzo in regime di Day Hospital. I tempi di infusione prolungati risultano incompatibili con il modello organizzativo del DH. Inoltre, il profilo di eventi avversi della citarabina ad alte dosi – in particolare la neurotossicità cerebellare e la mielosoppressione severa – rende opportuno prevedere un monitoraggio più intensivo che tipicamente richiede il ricovero ordinario. Per queste ragioni, l'utilizzo di ARA-C ad alte dosi in DH non è raccomandato come pratica di routine per la somministrazione in DH.

## 08

## MONITORAGGIO IN DAY HOSPITAL

Il monitoraggio del paziente durante la giornata di Day Hospital si articola in fasi definite e prevede la valutazione sia dei parametri ematochimici che delle condizioni cliniche generali prima e dopo la somministrazione del farmaco.

### Parametri ematochimici

Prima della somministrazione della terapia, viene effettuata una valutazione degli esami ematochimici essenziali per verificare l'idoneità del paziente alla somministrazione del giorno. I parametri da controllare includono: emocromo completo, LDH, creatinina, elettroliti sierici (con attenzione particolare a potassio e magnesio) e indici di funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina).

### Monitoraggio clinico durante l'infusione

Durante la somministrazione di CPX-351 in DH non è previsto un monitoraggio strumentale continuo aggiuntivo rispetto alla valutazione clinica di routine. Il personale infermieristico mantiene la sorveglianza del paziente durante l'intera durata dell'infusione, con particolare attenzione alla comparsa di reazioni infusionali, anche se queste risultano molto rare considerando che il paziente ha già ricevuto il medesimo farmaco durante la fase di induzione.

*L'assenza di un monitoraggio strumentale continuo durante l'infusione è considerata sicura nel contesto di CPX-351, in ragione del profilo di sicurezza della formulazione liposomiale e dell'esperienza pregressa del paziente con il farmaco. È comunque fondamentale che il personale infermieristico sia formato per riconoscere e segnalare tempestivamente qualsiasi variazione delle condizioni cliniche del paziente.*

## 09

## GESTIONE DELLE COMPLICANZE INTRA-SOMMINISTRAZIONE

La gestione delle complicanze durante la fase di somministrazione in Day Hospital è semplificata dalla natura farmacologica di CPX-351 e dall'esperienza pregressa del paziente con il farmaco. Il gruppo di lavoro ha condiviso le seguenti considerazioni cliniche.

### Reazioni intra-infusionali

Non si verificano in genere complicanze di rilievo durante la somministrazione di CPX-351 in DH. Le uniche reazioni che possono manifestarsi sono quelle legate a ipersensibilità, che tuttavia sono estremamente rare, considerando che il paziente ha già ricevuto il medesimo farmaco nella fase di induzione e che l'eventuale sensibilizzazione sarebbe già emersa in quella sede.

### Eventi avversi tardivi

Gli altri eventi avversi noti di CPX-351 – in particolare la mielosoppressione, le mucositi e le complicanze infettive correlate alla neutropenia – si presentano tipicamente a distanza di diversi giorni dalla somministrazione e comunque non prima di almeno 24-48 ore. Questo profilo temporale degli eventi avversi è compatibile con il regime di Day Hospital, a condizione che siano attivi canali di comunicazione efficaci tra il paziente e il team ematologico e che il caregiver sia adeguatamente formato per riconoscere e segnalare i segnali di allarme nei giorni successivi alla somministrazione.

La finestra temporale della comparsa dei possibili eventi avversi significativi rappresenta il razionale clinico fondamentale alla base della sicurezza del modello di consolidamento in DH con CPX-351. Il monitoraggio attivo del paziente nei giorni successivi alla somministrazione è pertanto il punto nodale dell'intero percorso.

## 10

## CRITERI DI DIMISSIONE

La dimissione del paziente dal Day Hospital al termine della giornata di somministrazione è autorizzata dall'ematologo o dal medico di riferimento sulla base di una valutazione clinica strutturata. I criteri di dimissione devono essere verificati sistematicamente prima che il paziente lasci la struttura.

**Criteri clinici per la dimissione**

- Condizioni cliniche generali stabili e assenza di sintomi acuti durante la somministrazione o nel periodo di osservazione post-somministrazione.
- Assenza di reazioni infusionali o di comparsa di malessere durante la somministrazione del farmaco.
- Rivalutazione dei parametri vitali – temperatura corporea, saturazione dell'ossigeno, pressione arteriosa e frequenza cardiaca – effettuata prima della dimissione sulla base della necessità clinica valutata dal medico di riferimento.
- Non sono generalmente necessari esami ematochimici post-somministrazione prima della dimissione, salvo indicazione clinica specifica.

**Documentazione alla dimissione**

Al momento della dimissione, il paziente deve ricevere una lettera di dimissione contenente le indicazioni essenziali per il periodo di osservazione domiciliare. La lettera deve includere i contatti telefonici del centro ematologico di riferimento, le istruzioni operative sui sintomi di allarme da monitorare e le modalità di accesso rapido alle cure in caso di necessità. L'appuntamento per il successivo controllo ematologico deve essere già fissato al momento della dimissione (cosiddette dimissioni protette).

*Il gruppo di lavoro raccomanda che la lettera di dimissione sia redatta in linguaggio semplice e comprensibile, con indicazioni operative chiare. Il paziente e il caregiver devono ricevere istruzioni esplicite su come comportarsi in caso di mancata reperibilità del medico di riferimento, poiché le complicanze ematologiche possono evolvere rapidamente.*

Il follow-up del paziente nei giorni successivi alla somministrazione della chemioterapia di consolidamento rappresenta la componente essenziale del modello di DH, in quanto la maggior parte degli eventi avversi significativi si manifesta in questa fase. Il gruppo di lavoro ha definito le seguenti raccomandazioni per la gestione del follow-up post-somministrazione.

### **Modalità di somministrazione e tempistica**

La somministrazione di CPX-351, unica terapia adeguata al setting DH, avviene nei giorni 1 e 3 del ciclo di consolidamento. Dopo un intervallo variabile di 3-7 giorni, il paziente viene richiamato per un controllo degli esami ematochimici, che può essere eseguito in ospedale oppure a domicilio, in base alla Regione di riferimento e alle caratteristiche individuali del paziente. Il controllo deve essere anticipato (meno di 7 giorni) in pazienti con comorbidità significative o con funzionalità renale ed epatica compromesse.

### **Frequenza dei controlli**

La frequenza dei controlli ematologici post-somministrazione è generalmente di 1-2 volte a settimana, ma deve essere modulata in base all'andamento dell'emocromo, alla profondità e alla durata della citopenia e alle condizioni cliniche del paziente. Il gruppo di lavoro sottolinea che la gestione della fase di aplasia post-chemioterapia in DH – con controlli dell'emocromo ogni 3-7 giorni e visita ematologica settimanale – è preferibile rispetto al ricovero ordinario per la riduzione del rischio di infezioni nosocomiali che la modalità ambulatoriale garantisce.

### **Gestione delle trasfusioni**

Le trasfusioni di emocomponenti, quando necessarie, vengono effettuate in regime di Day Hospital. Il ricovero programmato per aplasia midollare severa post-chemioterapia, quando indicato, avviene tipicamente 10-15 giorni dopo la somministrazione, in corrispondenza del nadir ematologico atteso.

# 12

## GESTIONE DELLE COMPLICANZE POST-DIMISSIONE

La gestione delle complicanze che si manifestano nei giorni successivi alla somministrazione richiede un sistema strutturato di sorveglianza, un percorso di contatto rapido con il team ematologico e protocolli operativi definiti per le emergenze più frequenti.

### Segnali di allarme per il paziente (Red Flag)

Il paziente e il caregiver devono essere istruiti a riconoscere i seguenti sintomi come segnali di allarme che richiedono un contatto immediato con il team ematologico o un accesso al Pronto Soccorso:

- Febbre > 37,5°C con brividi
- Ipotensione (pressione arteriosa < 110 mmHg)
- Dispnea, affanno o difficoltà respiratorie
- Manifestazioni emorragiche (petecchie, gengivorragie, epistassi, lividi)
- Astenia marcata in paziente con pancitopenia nota

### Percorsi di intervento

In caso di neutropenia (conta di neutrofili < 500/mm<sup>3</sup>), condizione clinica da considerare sempre un'emergenza da trattare in codice rosso, il paziente deve accedere al Pronto Soccorso entro 2 ore dall'insorgenza della febbre (neutropenia febbrile). Il rischio di shock settico in assenza di trattamento tempestivo rende questo scenario la principale emergenza del percorso di DH. Il paziente deve disporre di una corsia preferenziale in pronto soccorso; l'isolamento non è necessario come pratica di routine in questo contesto.

In caso di febbre senza neutropenia documentata, il primo contatto deve avvenire con l'ematologo di riferimento tramite il canale di comunicazione dedicato (telefono o mail). L'ematologo effettua una valutazione differenziale telefonica basata sulla storia clinica del paziente e, in base alla valutazione dei sintomi associati, può optare per un'antibioticoterapia orale empirica o per un accesso diretto al centro.

### Modello organizzativo

La reperibilità dell'ematologo di guardia H24 è definita come requisito minimo dei centri che intendono erogare la chemioterapia intensiva di consolidamento in DH. Ogni centro deve disporre di un canale di contatto dedicato (numero di telefono e/o indirizzo mail riservato) e di una procedura strutturata per la gestione telefonica delle urgenze cliniche.

### Prevenzione delle complicanze

La prevenzione delle complicanze infettive si basa su tre pilastri: la profilassi farmacologica, la vaccinazione e l'educazione del paziente. Per quanto riguarda la profilassi farmacologica, come già menzionato precedentemente, la profilassi antimicotica è effettuata solo quando indicata e sulla base della storia clinica del paziente, mentre la profilassi antibatterica routinaria non è raccomandata. La vaccinazione antipneumococcica è raccomandata per i pazienti di età superiore ai 60 anni. L'educazione del paziente e del

caregiver sul riconoscimento precoce dei sintomi di allarme e sulle modalità di contatto con il team è considerata il principale strumento di prevenzione delle conseguenze di eventuali complicanze gravi.

# 13

## SERVIZI ADDIZIONALI A SUPPORTO

Il consolidamento in regime di Day Hospital può essere supportato da una serie di servizi aggiuntivi che ne aumentano la fattibilità e la sicurezza, in particolare per i pazienti con limitata autonomia o difficoltà logistiche. Il gruppo di lavoro ha identificato le seguenti aree di supporto, che sono considerate auspicabili ma non essenziali per poter somministrare una chemioterapia intensiva in DH.

### **Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)**

Nelle Regioni in cui il servizio è attivabile, l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) può essere un prezioso strumento di supporto per i pazienti in consolidamento in DH. Le prestazioni generalmente disponibili attraverso l'ADI comprendono i prelievi ematici domiciliari e la medicazione settimanale del PICC (catetere venoso periferico a inserzione centrale). Tuttavia, alcune prestazioni – come le trasfusioni di emocomponenti – non sono erogabili a domicilio e devono essere effettuate in ambiente ospedaliero sotto responsabilità medica. Le risorse per l'ADI sono gestite dalle ASL/ASP e possono essere limitate; l'attivazione avviene generalmente tramite richiesta formale al Distretto.

### **Trasporto sanitario**

Il trasporto sanitario per i pazienti in consolidamento è a carico del paziente. È importante che il paziente e il caregiver siano consapevoli che, in caso di emergenza, l'ambulanza pubblica trasporta il paziente all'ospedale più vicino, non necessariamente al centro ematologico di riferimento. In queste situazioni è raccomandata l'organizzazione di un trasporto privato (auto o ambulanza privata) per garantire l'accesso al centro specialistico, quando questo risulti sicuro rispetto ai tempi clinici.

## 14

## PATIENT EDUCATION

La formazione del paziente e del caregiver rappresenta un elemento fondamentale del modello di consolidamento in Day Hospital. Un paziente ben informato è in grado di riconoscere precocemente i segnali di allarme, di contattare tempestivamente il team sanitario e di contribuire attivamente alla propria sicurezza nel periodo interciclo.

### Responsabilità educativa

Il medico ematologo ha un ruolo primario nella conduzione del colloquio educativo con il paziente e il caregiver. L'infermiere di DH, in quanto figura di prossimità e di maggiore confidenza per il paziente, può integrare e rafforzare le informazioni fornite dal medico, chiarendo i dubbi pratici e fornendo istruzioni operative dettagliate.

### Contenuti dell'educazione

Il colloquio educativo deve avvenire prima dell'avvio del consolidamento e deve coprire i seguenti argomenti fondamentali:

- Segnali di allarme (red flag) da monitorare a domicilio e modalità di risposta.
- Terapia e modalità di somministrazione: programma delle sedute, tempi di infusione e periodi di osservazione post-somministrazione.
- Complicanze infettive e non infettive attese e loro gestione.
- Aspettative di vita e rischio di morte correlato al trattamento: una comunicazione onesta e compassionevole è essenziale per supportare le decisioni del paziente e del caregiver.

La prevenzione delle infezioni deve includere le indicazioni sulle vaccinazioni raccomandate nel periodo del consolidamento. Le vaccinazioni consigliate comprendono: influenza stagionale, anti-COVID-19, pneumococcica, RSV (Virus Respiratorio Sinciziale) e Herpes Zoster (in pazienti con storia di episodi infettivi pregressi). Le vaccinazioni devono essere somministrate preferibilmente prima dell'inizio del trattamento immunosoppressivo e devono coinvolgere anche il caregiver e i familiari conviventi.

### Strumenti educativi

Il materiale educativo, qualora lo si voglia produrre, deve essere redatto in linguaggio semplice, comprensibile anche per persone senza background sanitario, e deve includere immagini e istruzioni operative chiare. Il flyer informativo deve spiegare le principali complicanze attese e contenere le istruzioni pratiche da seguire in presenza di sintomi di allarme, con i numeri di telefono del centro di riferimento ben visibili. La lettera di dimissione, da portare sempre con sé, deve contenere i contatti del centro e l'appuntamento per il prossimo controllo già programmato. Il momento educativo di elezione rimane in ogni caso il colloquio con l'ematologo, che nessun materiale educativo può sostituire.

*Il carico emotivo del caregiver deve essere attentamente considerato nel processo educativo. La responsabilità decisionale in emergenza può essere fonte di stress significativo: è fondamentale*

*fornire istruzioni operative chiare, assicurare sulla disponibilità del team e valorizzare il ruolo del caregiver come parte attiva del percorso di cura.*

# 15

## FORMAZIONE DEL PERSONALE

La formazione del personale sanitario coinvolto nel percorso di consolidamento in Day Hospital è un presupposto indispensabile per garantire la sicurezza del modello. Il gruppo di lavoro ha identificato tre ambiti prioritari di formazione: le competenze infermieristiche specialistiche, la formazione continua del team multidisciplinare e la preparazione degli specializzandi.

### Competenze infermieristiche specialistiche

Gli infermieri ematologici che operano in DH devono essere specificamente formati su: riconoscimento dei rischi immediati e tardivi della chemioterapia intensiva; riconoscimento tempestivo delle complicanze più frequenti (neutropenia febbrile, emorragia, reazioni infusionali); esecuzione dell'elettrocardiogramma; gestione dei farmaci di emergenza specifici. La formazione deve essere periodicamente aggiornata e verificata mediante procedure di assessment delle competenze.

### Formazione continua del team multidisciplinare

La formazione continua deve coinvolgere non solo il core team ematologico, ma anche i professionisti dell'Extended Team che possono entrare in contatto con il paziente ematologico in regime di urgenza. In particolare, i medici del Pronto Soccorso e i medici di Medicina Interna – potenziali referenti del paziente in caso di ricovero urgente – devono ricevere una formazione specifica sui seguenti temi essenziali: riconoscimento e gestione dell'emorragia con indicazione alla trasfusione piastrinica, gestione della neutropenia febbrile con avvio immediato della terapia antibiotica e comprensione del rischio evolutivo rapido delle complicanze ematologiche.

La metodologia di formazione raccomanda un approccio di tipo peer-to-peer tra specialisti, il coinvolgimento di un infettivologo esperto in ematologia per la gestione delle complicanze infettive e l'attivazione di un percorso di referral automatico per i pazienti ematologici che accedono al Pronto Soccorso, procedura utile soprattutto in considerazione dell'alto turnover di professionisti in Pronto Soccorso che può rendere più complesso un confronto tra clinici.

### Formazione degli specializzandi

La formazione dei medici specializzandi in ematologia potrà prevedere un focus specifico sulla gestione del paziente ematologico in regime di Day Hospital, con particolare attenzione alle peculiarità del consolidamento con chemioterapia intensiva in regime ambulatoriale. Questa competenza, storicamente gestita in regime di ricovero ordinario, richiede un approccio formativo dedicato che superi il modello tradizionale e prepari i futuri specialisti alla gestione di percorsi di cura sempre più integrati tra ospedale e territorio.

# 16

## ANALISI FARMACOECONOMICA

L'implementazione del consolidamento con CPX-351 in regime di Day Hospital (DH) nei pazienti con LMA secondaria o ad alto rischio richiede una valutazione strutturata non solo clinico-organizzativa, ma anche

farmacoeconomica, al fine di garantirne la sostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e per il sistema socio-assistenziale nel suo complesso.

Il presente capitolo integra il disciplinare con una sintesi ragionata delle evidenze di impatto economico disponibili, coerentemente con il modello di Budget Impact sviluppato e validato in ambito nazionale.

## Razionale economico del modello DH

La gestione tradizionale del consolidamento in regime di Ricovero Ordinario (RO) comporta un'occupazione prolungata di posti letto ematologici, costi assistenziali continuativi, maggiore esposizione a infezioni nosocomiali e ridotta flessibilità organizzativa del reparto. Il modello in DH, al contrario, potrebbe consentire una riduzione delle giornate di degenza, un'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse ospedaliere, una potenziale riduzione delle infezioni correlate all'assistenza e un maggiore turnover dei posti letto.

Il razionale economico si fonda quindi sul trasferimento di una fase terapeutica programmata, farmacologicamente prevedibile e con tossicità ritardata (24–48 ore), da un setting ad alto costo fisso (RO) a un setting di DH a minore intensità assistenziale.

## Prospettiva dell'analisi

L'analisi economica è stata condotta secondo la **prospettiva SSN**, considerando esclusivamente i costi diretti sanitari, e secondo la **prospettiva sociale**, includendo anche la perdita di produttività del caregiver.

L'orizzonte temporale considerato è di **3 anni** e la popolazione target sono i nuovi pazienti con diagnosi di LMA secondarie candidabili a chemioterapia intensiva in Italia.

## Struttura del confronto economico

Sono stati analizzati due scenari organizzativi:

### Scenario 1 – Ricovero Ordinario (RO)

Ci sono due possibili configurazioni:

- Ricovero “lungo” (paziente mantenuto ricoverato fino al nadir)
- Ricovero “breve” con eventuale secondo ricovero per eventi avversi

### Scenario 2 – Modello Misto RO + DH

In questo scenario è stata introdotta la somministrazione della chemioterapia di consolidamento in regime di DH in una quota stimata media del 10% dei pazienti e la quota restante viene somministrata in ricovero ordinario.

## Principali assunzioni e driver economici

I driver economici identificati nel modello sono:

- costo della degenza ordinaria
- costo del DRG 492 (DH oncologico)
- costo di gestione degli eventi avversi
- numero di monitoraggi post-somministrazione
- eventuali ri-ospedalizzazioni
- perdita di produttività del caregiver

Il DRG 492 è stato considerato adeguato a coprire la somministrazione di CPX-351 in DH, in maniera conservativa, anche nei contesti in cui vengano utilizzati pacchetti ambulatoriali a costo inferiore.

Le frequenze di eventi avversi in RO derivano da dati real-world italiani (studio SEIFEM).

Per il DH sono state adottate le seguenti assunzioni: stesso rischio di neutropenia febbrile rispetto al RO (coerente con dati real-world UK (Mehta 2024) e real-world US (LeBlanc 2025) e riduzione stimata delle altre infezioni (~35%) come osservato in Mehta 2024 (41% in LeBlanc 2025).

Nel modello, nel ricovero "lungo" il costo degli eventi avversi è considerato incluso nel DRG; nel ricovero "breve" viene considerato un costo aggiuntivo per eventuali ri-ospedalizzazioni.

## Analisi di Scenario sull'Uptake in DH

L'analisi di scenario sull'uptake di CPX-351 in DH è stata condotta fino a una quota massima del 40%. L'effetto economico cresce in modo regolare all'aumentare della quota di pazienti gestiti in DH, con risparmi e riduzione delle giornate di degenza che si muovono nella stessa direzione.

Gli scenari a elevato uptake (20–40%) possono apparire superiori alle aspettative iniziali di alcuni clinici; tuttavia, essi sono stati inclusi come scenari ipotetici, con la funzione esplicita di:

- determinare l'ordine di grandezza massimo del beneficio economico conseguibile;
- valutare la sensibilità organizzativa del modello, in particolare tra le configurazioni di ricovero "lungo" e "breve";
- fornire ai centri di riferimento una mappa decisionale scalabile in base alle proprie capacità strutturali.

## Stima dell'eleggibilità teorica al DH: verso il 18%

Una delle criticità metodologiche del modello consiste nella definizione di una quota realistica di pazienti candidabili al consolidamento in DH. A tal fine, sono stati combinati i principali criteri di selezione clinico-logistica attraverso un approccio moltiplicativo conservativo, i cui risultati sono riportati nella tabella seguente.

Criterio di eleggibilità	Stima (%)	Fonte / Riferimento
Prossimità al centro (< 30 min)	90%	Eurostat 2020
Remissione completa post-induzione	65%	Guolo 2025; Palmieri 2021 (60%)
Disponibilità caregiver continuativo	50%	Stima prudenziale (studi di Time&Motion condotti su pazienti con mieloma multiplo (Pradelli 2023) e sclerosi multipla (Filippi 2024))
Assenza eventi avversi infettivi gravi ( $\geq$ G3)	76%	Guolo 2025
Stato funzionale "fit"	80%	Palmieri 2021
<b>Stima teorica combinata (prodotto)</b>	<b>~18%</b>	<b>90% × 65% × 50% × 76% × 80%</b>

Combinando tali variabili secondo un approccio moltiplicativo, si ottiene una stima teorica pari a circa il 18% dei pazienti ( $90\% \times 65\% \times 50\% \times 76\% \times 80\% \approx 0,178$ ). Questa stima è supportata da dati di fonte primaria e secondaria:

- La prossimità geografica al centro è desunta da dati Eurostat (2020), secondo cui l'80% della popolazione italiana vive a meno di 15 minuti da un ospedale; la quota del 90% entro 30 minuti rappresenta pertanto un'assunzione conservativa e coerente con la distribuzione geografica dei centri ematologici italiani.
- La percentuale di remissione completa post-induzione (65%) è derivata da dati real-world italiani (Guolo 2025), in linea con quanto riportato da Palmieri (2021) che stima il 60%, confermando la robustezza dell'assunzione.

- La disponibilità di un caregiver continuativo è più difficile da stimare nella popolazione con LMA; la quota del 50% adottata è volontariamente prudente, coerente con studi recenti (studi di Time&Motion condotti su pazienti con mieloma multiplo (Pradelli 2023) e sclerosi multipla (Filippi 2024)), che indicano un supporto informale attivo in circa la metà dei pazienti oncologici anziani.
- La frequenza di eventi avversi infettivi gravi ( $\geq$  Grado 3) si attesta al 24% in Guolo (2025), lasciando pertanto il 76% dei pazienti senza questa limitazione alla gestione ambulatoriale.
- L'80% dei pazienti classificati come "fit" secondo Palmieri (2021) completa il quadro, escludendo i soggetti con performance status ridotto non idonei a un percorso extra-ospedaliero.

**Conclusione metodologica:** l'assunzione del 10% di uptake DH utilizzata come base nel modello di Budget Impact può essere considerata **prudente e conservativa** rispetto alla stima teorica del 18%. Il gap tra le due stime riflette appropriatamente le barriere organizzative, culturali e logistiche che ne limitano l'implementazione immediata, ma conferma la plausibilità di scenari intermedi (15–20%) nel medio termine.

### Monitoraggio post-consolidamento

Nel modello DH il monitoraggio è previsto con cadenza bisettimanale, con una media stimata di 6 controlli per ciclo, a partire dalla settimana successiva alla somministrazione. Questa assunzione è stata considerata conservativa e coerente con la pratica clinica osservata nei centri partecipanti.

### Impatto organizzativo ed efficienza allocativa

Oltre al confronto di costi diretti, il modello DH produce benefici indiretti rilevanti per l'organizzazione ospedaliera: liberazione di posti letto per pazienti in induzione o con complicanze acute, riduzione della pressione sul personale infermieristico di reparto, maggiore programmabilità delle attività e riduzione del rischio di infezioni correlate all'assistenza. In un contesto di progressiva contrazione dei posti letto per acuti e di carenza strutturale di personale, l'efficienza allocativa rappresenta un valore strategico non monetizzabile in modo diretto ma rilevante per la governance clinica.

### Impatto sulla qualità di vita

Sebbene il modello non sia strutturato come analisi costo-utilità con QALY, il regime DH comporta una minore permanenza ospedaliera, una maggiore presenza al domicilio, una riduzione dell'impatto psicologico del ricovero prolungato e una maggiore percezione di autonomia da parte del paziente. Questi elementi, pur non monetizzati formalmente, costituiscono un beneficio clinico-organizzativo rilevante e coerente con le priorità dei percorsi di cura centrati sulla persona.

### Considerazioni di sostenibilità

L'introduzione progressiva del DH, nella base del 10% dei pazienti candidabili, consente un'implementazione graduale con adattamento ai diversi contesti regionali e valutazione centro-specifica. Il modello è scalabile e modulabile in funzione della capacità strutturale del DH, della presenza di Osservazione Breve Intensiva (OBI), della rete territoriale, della disponibilità di Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) e della prossimità geografica paziente-centro.

### Conclusioni farmaco-economiche

Alla luce delle assunzioni validate e dei dati disponibili, la somministrazione del consolidamento con CPX-351 in regime di Day Hospital presenta il seguente profilo economico:

- È economicamente sostenibile per il SSN nello scenario base (10% uptake), con la potenziale generazione di risparmi progressivamente crescenti all'aumentare dell'uptake, con un massimo stimato intorno al 40% dello scenario di stress test.
- Non determina incremento di costo complessivo nello scenario medio simulato.

- Migliora l'efficienza allocativa delle risorse ospedaliere in modo indipendente dalla quota di uptake.
- Mantiene un profilo di sicurezza sovrapponibile al ricovero ordinario.

Il potenziale risparmio nel modello DH deriva principalmente da riduzione delle giornate di degenza, minore incidenza di infezioni non febbrili e migliore allocazione delle risorse strutturali.

Il modello DH non deve essere considerato una sostituzione indiscriminata del ricovero ordinario, ma un'opzione organizzativa selettiva, applicabile a pazienti accuratamente selezionati secondo i criteri clinici e logistici descritti nel presente disciplinare. La sostenibilità economica del modello è strettamente dipendente dalla rigorosa selezione del paziente, dalla presenza di un team formato e da un sistema di follow-up strutturato.

## LEGENDA ACRONIMI

**ADI** = Assistenza Domiciliare Integrata

**ARA-C** = Citarabina (Arabinoside Citosina)

**ASL/ASP** = Azienda Sanitaria Locale / Provinciale

**CPX-351** = Formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina

**CT** = Chemioterapia

**DH** = Day Hospital

**GITMO** = Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo

**LMA** = Leucemia Mieloide Acuta

**MAC** = Modulo di Assistenza Continuativa

**OBI** = Osservazione Breve Intensiva

**PICC** = Peripherally Inserted Central Catheter (Catetere venoso centrale a inserzione periferica)

**PS** = Pronto Soccorso

**RSV** = Virus Respiratorio Sinciziale

**SIE** = Società Italiana di Ematologia

**SMD** = Sindrome Mielodisplastica

**SOP** = Standard Operating Procedures

**TMD** = Team Multidisciplinare



Il progetto è stato sviluppato con il supporto non condizionante di Jazz Pharmaceuticals