

Nursing-**PRE***E***FFECT**

TELE-NURSING PER LA RILEVAZIONE E LA PRESA IN CARICO **PRECOCE** DEGLI **EFFETTI** COLLATERALI DA INIBITORE DELLE CHINASI CICLINA-DIPENDENTI NEL CA MAMMARIO

VERSIONE 3 del 21/02/2023

Titolo dello Studio: TELE-NURSING PER LA RILEVAZIONE E LA PRESA
IN CARICO **PRECOCE** DEGLI **EFFETTI** COLLATERALI
DA INIBITORE DELLE CHINASI CICLINA-DIPEN-
DENTI NEL CA MAMMARIO

Codice dello Studio:

Versione del Protocollo: Versione: 3 del 21/02/2023

Data: 21/02/2023

Finanziamenti: *No profit*

Promotore:

Centro Coordinatore:

Sperimentatore Principale: *Manuela Canicatti*
S.C. Oncologia ASL AT
mcanicatti@asl.at.it

**Altri Sperimentatori del Centro Coordina-
tore:** *Manuela Cazzulo S.C. Oncologia ASL At*
Mirella Gavazza S.C. Oncologia ASL At
Camelia Toma S.C. Oncologia ASL At

APPROVAZIONE DEL PROTOCOLLO

Gli Sperimentatori:

- approvano il presente Protocollo;
- dichiarano che lo studio verrà condotto in conformità a quanto riportato nel presente protocollo.

Michela Piredda
Prof.ssa Michela Piredda

14/04/2023
data

Manuela Canicatti
Dott.ssa Manuela Canicatti

13/04/2023
data

Manuela Cazzulo
Dott.ssa Manuela Cazzulo

13/04/23
data

Mirella Gavazza
Dott.ssa Mirella Gavazza

13/4/23
data

Camelia Toma
Dott.ssa Camelia Toma

13/04/2023
data

Dott.

data

Dott.

data

Dott.

data

Dott.

data

Dott.

data

Dott.

data

data

INTRODUZIONE

I dati pubblicati dall'AIOM¹ a settembre 2022 sulla base dei dati di popolazione raccolti dai Registri Tumori Italiani hanno stimato (esclusi i tumori della cute non melanomi) in Italia, 390.700 nuove diagnosi di tutti i tumori (205.000 negli uomini e 185.700 nelle donne.

Pertanto ogni giorno più di 1.000 persone affrontano una nuova diagnosi di neoplasia.

Il cancro alla mammella è la neoplasia più frequente in assoluto per incidenza nella popolazione femminile e rappresenta la principale causa di mortalità per cancro nelle donne in tutto il mondo (cit).

Nel 2022, sono state stimate, in Italia, circa 55.700 nuove diagnosi di tumore della mammella nelle donne.

I trattamenti standard per il cancro della mammella comprendono la chirurgia, la chemioterapia e/o la radioterapia, l'ormonoterapia e terapie di nuova generazione (target therapy, immunoterapia) con conseguente necessità di gestire effetti collaterali associati, con percorsi terapeutici che spesso durano per molti mesi ed, in taluni casi, anche anni.

Gli effetti collaterali da terapie sono uno delle cause principali di peggioramento della qualità di vita dei pazienti oncologici, oltre che causa di necessarie riduzioni di dosaggio dei farmaci chemioterapici, modifica degli schemi terapeutici se non addirittura di sospensione delle terapie per tempi più o meno prolungati (cit). Una cattiva gestione e una diagnosi tardiva degli eventi avversi del trattamento chemio-immunoterapico nei pazienti oncologici portano a un maggiore utilizzo dei servizi sanitari, un aumento della morbilità e mortalità, nonché dei costi sanitari²

La mancata aderenza³ alle linee guida su prevenzione e trattamento delle differenti tossicità indotte da chemioterapia, terapie target (TT) e immunoterapia è motivo di potenziale incremento della incidenza e della durata degli stessi eventi avversi. Vi è la necessità di un riconoscimento precoce degli effetti collaterali per una adeguata gestione clinica e per ridurre l'intensità e la durata degli stessi. Una migliore gestione delle tossicità può impattare anche sul rispetto di una adeguata dose-intensity dei trattamenti oncologici. Una situazione particolare rispetto alla gestione degli effetti collaterali è l'utilizzo di terapie antineoplastiche

1 I numeri del cancro in Italia 2022 AIOM NDC-web.pdf

2 Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3. PMID: 30374901; PMCID: PMC6244569.

3 Fromme EK, Eilers KM, Mori M, et al. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol*. 2004;22:3485-3490.

orali per le quali la somministrazione autogestita a domicilio riduce la presenza del paziente nei servizi e rende quindi più diluiti nel tempo i controlli medici (in genere a cadenza quindicinale/mensile) e di conseguenza riduce anche la possibilità di verifica della aderenza terapeutica, della compliance e dell'insorgenza di effetti collaterali.

La Pandemia Covid 19 ha cambiato drasticamente i paradigmi assistenziali e ha favorito l'introduzione massiva dell'utilizzo della tele-medicina e della tele-assistenza nella pratica quotidiana⁴. Alla luce delle recenti evidenze, il Telenursing⁴, in modo complementare rispetto al modello organizzativo del Primary Nursing⁵ potrebbe consentire ai professionisti sanitari di monitorare, prevenire, curare ed educare le persone assistite, garantendo vantaggi in termini di equità di accesso alle cure, continuità dell'assistenza sul territorio con conseguente riduzione degli accessi in ospedale e dei costi sanitari e sociali. Uno studio condotto da Dudas et al., ha testato l'effetto di una telefonata di follow-up da parte di un farmacista⁶ due giorni dopo la dimissione del paziente (dimissione generica). Gli autori hanno evidenziato due risultati significativi: il gruppo che ha ricevuto le chiamate telefoniche era più soddisfatto delle istruzioni sul farmaco alla dimissione rispetto a coloro che non hanno ricevuto la telefonata (86% vs 61%; $p=0,007$) e un minor numero di pazienti del gruppo del contatto telefonico è tornato in pronto soccorso entro 30 giorni (10% telefonata vs 24% nessuna telefonata; $p= 0.005$).

Al fine di poter implementare l'impatto dell'intervento infermieristico è necessario costruire protocolli di gestione dei sintomi e standardizzare l'utilizzo di scale per la valutazione delle tossicità e informazioni da raccogliere e su cui pianificare l'assistenza. La letteratura suggerisce, per esempio, di condividere un Nursing Minimum data set⁷ come sistema informativo strutturato, con caratteristiche di validità, sensibilità ed affidabilità, che raccolga uno specifico insieme di dati che potrebbe rappresentare lo strumento per far conoscere il contributo dell'assistenza infermieristica al raggiungimento di determinati obiettivi di salute.

⁴ Shirke MM, Shaikh SA, Harky A. Implications of Telemedicine in Oncology during the COVID-19 Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Sep 7;91(3):e2020022. doi: 10.23750/abm.v91i3.9849. PMID: 32921719; PMCID: PMC7716949.

⁵ Moura E.C.C, et al. Relationship between the implementation of primary nursing model and the reduction of missed nursing care. *J Nurs Manag.* 2019;28(8):2103-2112

⁶ Dudas V, Bookwalter T, Kerr K.M, Pantilat S.Z. The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization. *Am J Med.* 48 (2002), pp. 239-248

⁷ Pruinelli L, Delaney C, Garcia A. Nursing Management Minimum Data Set: Cost-Effective tool to demonstrate the value of nurse staffing in the big data science era. *Nurs. Economics* 2016; 66-74

Il progetto prende in considerazione donne con tumore alla mammella in fase avanzata o metastatico positivo al recettore ormonale (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo2 (HER 2), in trattamento con

- RIBOCICLIB

- ABEMACICLIB

- PALBOCICLIB e in associazione ad agenti ormonali differenti (inibitori dell'aromatasi, Fulvestrant).

Gli ultimi decenni hanno visto grandi progressi nello sviluppo di nuove terapie efficaci, anche attraverso la deviazione delle cellule tumorali da un fenotipo di proliferazione verso uno stato di quiescenza. Tra le terapie emergenti, gli inibitori selettivi delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti (CDK4/6i) sono risultati i più interessanti. La CDK4/6 contribuisce alla progressione del ciclo cellulare mediante combinazione reversibile con la ciclina D e il complesso bipartito di questi elementi fosforilati soppressori tumorali e fattori di trascrizione pivotali. Il ruolo essenziale della CDK4/6 nella regolazione del ciclo cellulare rende questi inibitori della chinasi armi efficaci contro il carcinoma mammario. Gli inibitori altamente selettivi di CDK4/6 Abemaciclib (LY2835219), Palbociclib (PD0332991), e Ribociclib (LEE011) hanno avuto un notevole impatto sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS).⁸ Questi farmaci sono somministrati per via orale e vengono quindi autogestiti dalla paziente e/o dai caregiver per tutta la durata del ciclo (21 giorni di somministrazione + 7 gg di pausa).

LA VALUTAZIONE VIDEO-TELEFONICA DELLE TOSSICITA'

Alla luce delle conseguenze determinate dagli effetti collaterali dei farmaci sulla qualità di vita dei pazienti è evidente che devono essere implementate strategie volte a garantire la continuità dell'assistenza anche al di fuori del contesto ospedaliero.

L'obiettivo principale dell'assistenza infermieristica è la cura dell'essere umano durante tutto il suo processo di vita, attraverso una valutazione continua e focalizzata sui suoi bisogni e sulle sue scelte. Pertanto, gli infermieri svolgono un ruolo di primo piano nella gestione dell'assistenza ai malati di cancro attraverso metodologie di follow up a distanza⁹. La revi-

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_it.pdf

⁹ Lai X, Wong FK, Leung CW, Lee LH, Wong JS, Lo YF, Ching SS. Development and Assessment of the Feasibility of a Nurse-Led Care Program for Cancer Patients in a Chemotherapy Day Center: Results of the Pilot Study. *Cancer Nurs.* 2015 Sep-Oct;38(5):E1-12. doi: 10.1097/NCC.0000000000000192. PMID: 25254408.

sione integrativa di Moretto et al (2019)¹⁰ ha rilevato che i temi più frequentemente affrontati attraverso il follow up telefonico riguardano la gestione e il controllo dei sintomi, la valutazione della qualità della vita correlata alla salute, il supporto all'auto-cura e alla sfera emotiva, argomenti ritenuti critici per i pazienti che si sottopongono a cure oncologiche. La maggior parte delle richieste di supporto riguardano manifestazioni cliniche della malattia stessa, tossicità legate al trattamento, cambiamenti nella routine quotidiana e loro impatto sulla qualità della vita. Le tossicità sintomatiche come nausea e vomito sono spesso sottostimate dai medici¹¹ e, seppur in minor misura, dagli infermieri e ciò può comportare una sottostima del tasso assoluto di tossicità, che è un'informazione estremamente rilevante per i pazienti e i loro curanti nella pratica clinica.

La conoscenza dei potenziali benefici e rischi associati alle terapie antitumorali è fondamentale per formulare raccomandazioni e decisioni relative al trattamento. La valutazione delle tossicità deve seguire i criteri condivisi di terminologia come quelli del National Cancer Institute (NCI) per gli eventi avversi (CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 5.0)¹² che risulta essere in letteratura il protocollo più utilizzato per la descrizione e la classificazione degli effetti avversi correlati al trattamento del cancro 11. Il CTCAE è uno strumento internazionale validato che fornisce una scala di valutazione per la gravità di ogni elemento. Alcuni eventi avversi possono essere misurabili in termini di esami di laboratorio e di altro tipo (ad es. anemia, prolungamento dell'intervallo QT), e altri dall'osservazione o dalla misurazione diretta del medico e/o dell'infermiere (ad es. rash maculo-papulare, ipertensione). Questo sistema rischia però di sottovalutare le tossicità soggettive per diversi motivi, legati all'efficacia ed efficienza delle prestazioni mediche o ad aspetti più complessi di interazione e comunicazione tra professionisti sanitari e pazienti¹³. Recentemente c'è stata un'attenzione particolare verso l'uso di esiti riferiti dal paziente (Patient Reported Outcome, PRO), definiti come il rapporto diretto non filtrato di una determi-

10 Moretto IG, Contim CLV, Santo FHDE. Telephone follow-up as a nursing intervention for patients receiving outpatient chemotherapy: integrative review. *Rev Gaucha Enferm.* 2019 Sep 23;40: e20190039. Portuguese, English. doi: 10.1590/1983-1447.2019.20190039. PMID: 31553375

11 Fromme EK, Eilers KM, Mori M, et al. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol.* 2004;22:3485–3490

12 C.T.C.A.E. version5.0 published november 27, 2017 - U.S. Department of Health and human services

13 Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 May;13(5):319-25.

nata tossicità del sintomo da parte di un paziente e considerati il "gold standard" per la rilevazione delle tossicità correlate alla chemioterapia. In conclusione, l'utilizzo di sistemi di auto-segnalazione, insieme al lavoro e al giudizio clinico dell'infermiere esperto tramite il follow up telefonico può contribuire al miglioramento della qualità della vita del paziente, integrando le interviste attraverso un processo di raccolta dati preciso e sistematico che riduce la quantità di interpretazione dei sintomi da parte del paziente e del caregiver, fornendo loro istruzioni precise su cosa segnalare e come segnalarlo¹⁴.

OBIETTIVO PRIMARIO

Comparare l'efficacia degli interventi infermieristici per l'individuazione precoce e la gestione delle tossicità indotte da terapia orale (**inibitori delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti CDK4/6i**) nelle due modalità messe a confronto: standard of care versus telenursing (+studio esplorativo self report);

Braccio A: Educazione terapeutica e consegna foglio informativo (Standard of care)

Braccio B: Educazione terapeutica, consegna foglio informativo e video/telefonata (in modo preferenziale) o telefonata programmata effettuata da infermiere esperto il giorno +7 +14 +21 della terapia e foglio informativo

Sottostudio del Braccio B esplorativo: self report attraverso questionario informatico +6 +13 +20

OUTCOME

- intercettazione e gestione precoce ed efficace effetti collaterali terapie
- preservare/migliorare la qualità di vita del paziente
- verificare e garantire l'aderenza terapeutica e la compliance del paziente (giusto farmaco, giusto dosaggio, giusto orario, giusto metodo somministrazione, giusta conservazione)
- fornire un supporto clinico-assistenziale nel periodo tra un trattamento e l'altro;
- valutare la organizational feasibility dell'intervento per entrambe le modalità innovative:
 - impegno di tempo
 - intercettazione precoce delle problematiche

¹⁴ Di Muzio M., Marinucci A., De Benedictis A., Tartaglini D. A comparative study of data collection methods in the process of nursing: Detection of chemotherapy side effects using a self-reporting questionnaire Acta Clinica Croatica 2017 56:4 (765-772) Em-base

- esiti intervento infermieristico

ENDPOINT DELLO STUDIO

Endpoint primario

- Rilevazione e presa in carico precoce di tutti gli effetti collaterali da inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti nel Ca mammario.
- Riduzione di almeno 1 grado di effetto collaterale intercettato all'esordio nei pazienti in cui si manifesta almeno 1 effetto collaterale.

Endpoint secondario

- Riduzione significativa degli effetti collaterali di grado >2 secondo CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 5.0 (GruppoA versus Gruppo B)
- N.ro di contatti telefonici/moduli compilati;
- N.ro di contatti oltre lo standard/tot delle chiamate per paziente;
- Prevalenza di tossicità individuate precocemente;
- Prevalenza di tossicità NON individuate precocemente;
- Incidenza e durata delle tossicità di grado 1-2;
- Incidenza tossicità grado 3-4;
- Numero di accessi in pronto soccorso;
- Numero di visite ambulatoriali specialistiche non programmate;
- Numero di ricoveri ospedalieri e relative giornate di degenza per tossicità dovute ai trattamenti;
- Variazioni della posologia del trattamento chemioterapico (Dose Intensity) e/o sospensione terapia.

Indicatori fattibilità organizzativa

- n delle telefonate giornaliere
- tempo impiegato nelle telefonate ai pazienti
- tempo impiegato nella verifica dei moduli impiegati

MATERIALI E METODI

Disegno di studio

Studio multicentrico e randomizzato, con randomizzazione stratificata per ogni centro sperimentale, in aperto. Il solo utilizzo del foglio informativo che è attualmente la Standard of care (**Braccio A**) viene confrontato con un intervento infermieristico di monitoraggio video/telefonico pianificato continuativo e la consegna di un foglio informativo della terapia standard di prevenzione e cura delle tossicità della terapia antitumorale con **inibitori delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti CDK4/6 (Braccio B)**.

Ai pazienti arruolati nel braccio B verrà chiesta la disponibilità alla compilazione di un modulo informatico self report nell'ambito di uno studio esplorativo che permetta di valutare l'affidabilità del self report confrontato con la raccolta dati effettuata da un infermiere telefonicamente.

Saranno inclusi nello studio le pazienti di sesso femminile con diagnosi di tumore alla mammella in stadio avanzato o metastatico trattate con **inibitori della chinasi 4/6 ciclina-dipendenti CDK4/6**:

Palbociclib,

Ribociclib,

Abemaciclib

Metodologia di campionamento

Il campionamento sarà di tipo consecutivo, con randomizzazione centralizzata in cui il reclutamento e successiva randomizzazione nei 2 gruppi dei soggetti sarà attuato sui pazienti eleggibili secondo i criteri di inclusione ed esclusione di seguito specificati: 67 pz+ 67 pz

Criteri di inclusione

- Diagnosi di ca mammario in fase avanzata o metastatico
- Sesso femminile
- ETA' > 18 anni < 76;
- ECOG ≤ 1
- Aspettativa di vita ≥ 6 mesi
- disponibilità e accessibilità a contatto videotelefonico/ telefonico;

- accessibilità e confidenza con sistema informatico (della paziente o del caregiver per il **Sottostudio del Braccio B esplorativo**)

Criteri di esclusione

- presenza di metastasi cerebrali sintomatiche;
- presenza di patologie neurologiche o psichiatriche o di altra condizione che impediscano la compliance alle procedure del protocollo;
- pazienti non in grado di intendere e volere;
- pazienti che non sono in grado di comprendere la lingua italiana

Randomizzazione

I partecipanti saranno allocati a ciascuno dei due gruppi, mediante randomizzazione tramite sequenze generate al computer. Per generare la sequenza di allocazione casuale sarà utilizzato un software di generazione di numeri casuali (www.randomizer.org) con tipo di randomizzazione semplice. La sequenza di allocazione casuale sarà generata da un ricercatore indipendente del Centro di Coordinamento. L'elenco di randomizzazione sarà predisposto con 2 gruppi, dove gruppo 1 (gruppo A) corrisponde a “Standard of care”, gruppo 2 (gruppo B) “Tele Nursing”. La randomizzazione sarà centralizzata e gestita tramite mail utilizzando un indirizzo dedicato.

Un assistente di ricerca arruolerà i partecipanti che soddisfino i criteri di inclusione, offrendo l'opportunità di partecipare allo studio, informando la paziente sulle caratteristiche della sperimentazione e ottenendo il consenso informato scritto. Invierà quindi una mail all'indirizzo indicato che entro 24 ore risponderà assegnando al paziente un codice alfa-numerico e il braccio di randomizzazione.

Blinding

A causa della natura degli interventi, non sarà possibile mantenere pazienti e ricercatori all'oscuro del gruppo di appartenenza dei pazienti. I valutatori invece saranno mantenuti all'oscuro del gruppo di allocazione

Cronoprogramma

Diagramma di Gantt delle fasi di progettazione

| ATTIVITA' 2022 | magg | giu | lug | ago | sett | ott | nov | dic | gen |
|---|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|
| Stesura Protocollo di Ricerca | | | | | | | | | |
| Presentazione progetto Rete Oncologica | | | | | | | | | |
| Raccolta interesse centri arruolamento | | | | | | | | | |
| Richiesta autorizzazione comitati etici | | | | | | | | | |
| ATTIVITA' 2023 | apr | mag | giu | lug | ago | sett | ott | nov | dic |
| Sperimentazione | | | | | | | | | |
| Elaborazione dati | | | | | | | | | |
| ATTIVITA' 2024 | gen | feb | mar | apr | | | | | |
| Condivisione risultati progetto/pubblicazione | | | | | | | | | |

Fasi preparatorie

✓ Identificare i centri partecipanti e i PI (Principal Investigator) per ogni centro: S.C. ONCOLOGIE del Piemonte e della Valle d'Aosta.

✓ Organizzazione della formazione per gli infermieri Principal Investigator

Riunioni di reparto per informare e condividere con l'equipe le procedure dello studio condotte dal PI del centro.

- ✓ Costruzione di un'agenda informatizzata per la programmazione dei contatti e di modulo informatico Google
- ✓ Costruzione scheda raccolta dati organizzativi

DURATA PIANO OPERATIVO

Il reclutamento dei pazienti durerà 6 mesi. Il periodo di OSSERVAZIONE E RACCOLTA DATI per ogni paziente è di 3 cicli di terapia . Lo studio quindi complessivamente durerà 9 mesi e si concluderà alla fine del periodo di monitoraggio previsto, ovvero fino all'ultima telefonata dell'ultimo paziente arruolato.

MODALITA' PROCEDURALI

Alle pazienti a cui viene prescritto uno dei seguenti farmaci (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) il PI del centro propone la partecipazione allo studio fornendo informazioni scritte e orali sul progetto, sui metodi di raccolta dati e sul trattamento dei dati.

Alle pazienti che accetteranno di partecipare **verrà richiesta firma dei consensi informati**¹⁵ alla partecipazione allo studio e al trattamento dei dati personali con la consegna delle rispettive informative.

In questa sede verrà effettuata (Standard Clinical Practice):

- Educazione terapeutica su effetti collaterali possibili del farmaco prescritto e sui farmaci di supporto per contrastarli;
- Consegna della brochure informativa specifica per il farmaco realizzato dalla Rete Oncologica¹⁶ Piemonte e Val d'Aosta contenente informazioni sulle modalità di assunzione, possibili interazioni farmacologiche, numeri di riferimento del Day Hospital, consigli utili;
- Consegna del box farmaci/ prescrizione di supporto: tutti i pazienti, al momento della dimissione, vengono dotati di farmaci per la gestione degli effetti collaterali prevedibili per il farmaco somministrato, con specifiche istruzioni rispetto all'assunzione dei medesimi;
- Istruzione rispetto alle modalità di comunicazione effetti collaterali specifiche a seconda del braccio di arruolamento.

15 Allegati b informativa allo studio e informativa per la privacy

16 Allegato c

BRACCIO A Standard of care

| ciclo | +0 | + 7 giorno | +15 giorno | +21 giorno | +28 giorno |
|-------------------|------------------------|------------|------------|------------|-------------------------------------|
| BASE LINE | PANAS QUESTIONNAIRE | | | | |
| 1° al 3° CICLO | | | | | |
| Vista Medica | | | | | PANAS QUESTIONNAIRE scheda EC |
| DAL 4° CICLO | HELP LINE DEDICATA | | | | |

Al giorno 0 (zero) verranno raccolti i dati demografici, assegnato codice di identificazione ed somministrato il **PANAS QUESTIONNAIRE**¹⁷ per l'autovalutazione della percezione di qualità di vita della paziente. Il questionario self report **PANAS** (Watson et al., 1988) è uno degli **strumenti** validati **più utilizzati** per valutare l'autopercezione di benessere delle persone.

Il **PANAS** misura due dimensioni distinte e indipendenti: il percepito positivo e il percepito negativo.

Il soggetto deve valutare quanto si sente generalmente nel modo descritto dall'aggettivo, rispondendo su una scala Likert a 5 punti (1= per nulla, 2=poco, 3=moderatamente, 4=abbastanza, 5=molto). Esempi di aggettivi sono "interessato", "entusiasta", "deciso", "angosciato", "ostile" e "nervoso".

La versione originale è stata sviluppata e validata da Watson, Clark e Tellegen nel 1988 e possiede proprietà psicometriche eccellenti: il coefficiente di consistenza interna della sottoscala PA varia da .86 a .90 e quello della sottoscala NA varia da .84 a .87. Il **questionario** è composto da **20 aggettivi**, 10 per la scala di percepito positivo (PA) e 10 per la scala di percepito negativo (NA). Il questionario verrà somministrato ad ogni visita ambulatoriale (+28 gg).

La paziente prenderà contatto con il servizio a sua discrezione e secondo le sue necessità.

17 Allegato 1B

BRACCIO B

| ciclo | +0 | + 7 giorno - video-telefonata | +15 giorno video-telefonata | +21 giorno video-telefonata | +28 video-telefonata |
|-------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| BASE LINE | PANAS QUESTION- NAIRE | | | | |
| 1° al 3° CICLO | | ☎ | ☎ | ☎ | |
| Vista Medica | | | | | PANAS QUESTIONARIO |
| DAL 4° CICLO | HELP LINE DEDICATA | | | | |

Dal 1° ciclo al 3° ciclo di terapia l'infermiere contatterà video/telefonicamente, in mattinata il paziente nei giorni + 7 +15 e +21 COMPILANDO LA SCHEDA DI RACCOLTA DATI. La video/telefonata fatta nelle prime ore dell'attività di Day Hospital (entro le ore 12.00) si prevede permetta una più celere presa in carico dei pazienti con evidenza di effetto collaterale. Contestualmente viene compilata la scheda raccolta dati organizzativa.¹⁸

Resta inteso che in caso di improvvisa insorgenza di sintomo non gestibile il paziente provvederà a contattare la struttura secondo le modalità consuete e il PI ne sarà informato.

Nel caso sia confermata la presenza di eventi collaterali di grado 1 e 2 verrà attivato immediatamente counseling infermieristico e monitoraggio telefonico a 24 h sino a risoluzione del problema secondo protocollo .

Nel caso ci sia un peggioramento e/o sia confermata la presenza di eventi collaterali con grado ≥ 2 , i pazienti vengono immediatamente presi in carico dal medico dedicato alle urgenze su indicazione del PI che seguirà e registrerà tutto l'iter del paziente.

18 ALLEGATO D

Ad ogni visita ambulatoriale per rivalutazione clinica (+21 giorni) verrà somministrato in presenza il questionario **PANAS QUESTIONNARE + la scheda di raccolta dati degli Effetti collaterali (EC)** per valutare qualità di vita del paziente.

Dal 4° ciclo in poi il paziente potrà contattare il personale ad un numero dedicato (HELP LINE) in caso insorgano effetti collaterali, salvo diversa indicazione medica.

SOTTOSTUDIO DEL BRACCIO B ESPLORATIVO

Di 1° ciclo di terapia al 3° la paziente arruolata nel Braccio B al giorno + 6 +13 e +20 COMPILA ed invia la SCHEDA di RACCOLTA DATI **su modulo informatico (e-mail o whatsApp)**.

L'infermiere PI verifica da mail dedicata i moduli compilati e che tutti i pazienti abbiano inviato i moduli. I dati verranno confrontati con le risposte date telefonicamente nelle ore seguenti.

Lo scopo dello studio esplorativo è verificare la sovrapposizione delle risposte date dalle pazienti in self report versus risposte date durante il counseling telefonico per valutare l'affidabilità del self report.

Se le risposte saranno sovrapponibili sarà possibile ipotizzare uno studio che valuti approfonditamente il self report come strumento di monitoraggio per l'intercettazione ed il trattamento precoce degli effetti collaterali da chemioterapia.

STRUMENTI DI RACCOLTA DATI

BRACCIO A e B

I dati del paziente arruolato e quelli rilevati durante le chiamate di valutazione delle tossicità, vengono riportati dall'infermiere nel *case report form* (CRF) (ALLEGATO 1) creato *ad hoc* e successivamente inseriti in un *dataset* dal ricercatore principale. La valutazione delle tossicità segue i criteri comuni di terminologia del National Cancer Institute (NCI) per gli eventi avversi. Il CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 5.0), è uno strumento validato e il più utilizzato a livello internazionale per la descrizione e la classificazione degli effetti avversi correlati al trattamento del cancro (11).

Per questo studio vengono indagati i seguenti effetti collaterali:

- Fatigue
- Nausea
- Vomito
- Dissenteria
- Stipsi
- Mucosite
- Dermatite
- Dolore
- Febbre

Per ogni paziente arruolato viene compilata una CRF contenente diverse sezioni che andranno a indagare **variabili socio-demografiche**, **variabili cliniche** (diagnosi, comorbilità, trattamento terapeutico) e **variabili assistenziali** (presenza di segni e sintomi/tossicità, grado, frequenza, interventi clinico assistenziali erogati, PANAS QUESTIONNAIRE, numero totale di chiamate, aderenza terapeutica/assistenziale $\geq 2G$), **oltre che la durata delle telefonate**, osservazioni dello sperimentatore.

BRACCIO ESPLORATIVO (Sottostudio del Braccio B)

Ogni centro satellite viene dotato di un indirizzo **Gmail** dedicato su cui confluiranno i moduli self report compilati. I dati dei pazienti che accettano di partecipare allo studio esplorativo vengono inseriti in un *dataset* dal ricercatore principale e ai pazienti arruolati viene inviato un modulo da autocompilare con codice unico di identificazione su whatsapp o su mail. Ogni paziente utilizzerà sempre quello per compilare ed inviare il self report. Gli sperimentatori riceveranno in tempo reale il modulo compilato dalle pazienti.

I dati rilevati durante la compilazione del modulo informatico di valutazione delle tossicità, vengono raccolti automaticamente su piattaforma Google (ALLEGATO 1D). Per ogni paziente arruolato sarà compilata una scheda in cui verranno registrate: numero di compilazioni, correttezza della compilazione, confronto con dati raccolti attraverso monitoraggio telefonico, **e il tempo impiegato a verificare i moduli inviati.**

ANALISI DEI DATI

Le variabili raccolte verranno analizzate mediante i procedimenti di statistica descrittiva: le variabili continue verranno descritte con media e deviazione standard, le variabili discrete

utilizzando frequenze assolute e percentuali. Il confronto tra variabili verrà effettuato con opportuni test di ipotesi. Le variabili categoriche verranno confrontate utilizzando il test chi-quadrato, il test esatto di Fisher o il test di Pearson, a seconda dei casi. Le differenze tra le variabili categoriali verranno valutate utilizzando il test chi-quadrato di omogeneità. Verrà considerato un livello di significatività di $p < 0,05$ per la definizione di differenze significative tra le osservazioni.

COSTI E BENEFICI

Costi

I costi ascrivibili alla fase pilota del progetto sono di DUE UNITA' infermieristiche, dedicate per il tempo necessario allo svolgimento di attività di follow up. L'intento è quello di valutare se i tempi di gestione di una urgenza siano sovrapponibili a quelli della presa in carico e gestione preventiva.

Benefici

Sono attesi alti standard assistenziali rispetto alla prevenzione, la presa in carico e la continuità della cura e dell'assistenza garantita da un infermiere esperto durante il trattamento.

L'intento è quello di soppiantare definitivamente la presa in carico dell'evento solo al momento della denuncia dei sintomi da parte del paziente, sostituendolo con una gestione preventiva, continuativa, strutturata e condivisa. A tal fine la raccolta dati effettuata durante lo studio sarà utile a descrivere le variabili di feasibility della modalità di presa in carico.

Riduzione visite fuori programma, riduzione accessi PS/ricoveri.

Riduzione sospensioni/interruzioni di terapia causate dagli effetti collaterali del farmaco.

CONSIDERAZIONI ETICHE

Questo studio sarà condotto in conformità con il protocollo e con quanto segue:

- Principi etici di consenso derivati da linee guida internazionali tra cui la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida etiche internazionali del CIOMS
- Linee guida ICH di GCP applicabili
- Leggi e regolamenti applicabili
- Legge nazionale sulla Privacy (D.Lgs. n.196/2003, e successivi emendamenti) e al Regolamento Generale per la Protezione dei Dati Personali n. 2016/679 (GDPR).

Il protocollo, l'ICF, la brochure per lo sperimentatore e altri documenti pertinenti saranno presentati al Comitato Etico e all'Autorità Competente dallo sperimentatore per approvazione prima che lo studio venga avviato. Qualsiasi modifica al protocollo richiederà l'approvazione del Comitato Etico e all'Autorità Competente prima dell'implementazione delle modifiche apportate al disegno dello studio, ad eccezione delle modifiche necessarie per eliminare un rischio immediato per i partecipanti allo studio. I dati raccolti verranno utilizzati rispettando le norme per la privacy ed esclusivamente ai fini di studio e ricerca. (D.L.gs 101/2018) Verrà raccolto il consenso informato scritto per la partecipazione allo studio e raccolta/analisi dei dati previa somministrazione dell'informativa scritta per i pazienti coinvolti nello studio.

BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA

Lai XB, Ching SSY, Wong FKY, Leung CWY, Lee LH, Wong JSY, et al. Il rapporto costo-efficacia di un programma di assistenza guidato da infermieri per pazienti con cancro al seno sottoposti a chemioterapia ambulatoriale: uno studio di fattibilità. *Eur J Oncol Nurs*. 2018; 36:16-25

Shirke MM, Shaikh SA, Harky A. Implications of Telemedicine in Oncology during the COVID-19 Pandemic. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3):e2020022. doi: 10.23750/abm.v91i3.9849. PMID: 32921719; PMCID: PMC7716949.

Groom LL, McCarthy MM, Stimpfel AW, Brody AA. Telemedicine and Telehealth in Nursing Homes: An Integrative Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Sep;22(9):1784-1801.e7. doi: 10.1016/j.jamda.2021.02.037. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33819450.

Hudon C, Chouinard MC, Dubois MF, Roberge P, Loignon C, Tchouaket É, et al. Case Management in Primary Care for Frequent Users of Health Care Services: A Mixed Methods Study. *Ann Fam Med*. 2018;16(3):232–9.

Moura E.C.C, et al. Relationship between the implementation of primary nursing model and the reduction of missed nursing care. *J Nurs Manag*.2019;28(8):2103-2112

Dudas V, Bookwalter T, Kerr K.M, Pantilat S.Z. The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization. *Am J Med*, 48 (2002), pp. 239-248.

Avallin T, et al. Using communication to manage missed care: A case study applying the Fundamentals of care framework. *J Nurs Manag*. 2020: 2091-2102

International Council of Nurses (2001). ICN position statement on Promoting the value and cost-effectiveness of nursing.

Pruinelli L, Delaney C, Garcia A. Nursing Management Minimum Data Set: Cost-Effective tool to demonstrate the value of nurse staffing in the big data science era. *Nurs. Economics* 2016; 66-74.

Lai X, Wong FK, Leung CW, Lee LH, Wong JS, Lo YF, Ching SS. Development and Assessment of the Feasibility of a Nurse-Led Care Program for Cancer Patients in a Chemotherapy Day Center:

Results of the Pilot Study. *Cancer Nurs.* 2015 Sep-Oct;38(5):E1-12. doi: 10.1097/NCC.000000000000192. PMID: 25254408.

Suh SR, Lee MK. Effetti degli interventi di supporto telefonici guidati da infermieri per i pazienti con cancro: una metanalisi. *Oncol Nurs Forum.* 2017;44(4): e168-84.

Moretto IG, Contim CLV, Santo FHDE. Telephone follow-up as a nursing intervention for patients receiving outpatient chemotherapy: integrative review. *Rev Gaucha Enferm.* 2019 Sep 23;40: e20190039. Portuguese, English. doi: 10.1590/1983-1447.2019.20190039. PMID: 31553375.

Associazione Italiana di Oncologia Medica. *CTCAE in the pocket.* 2012. <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/position+paper/CTCAE+in+the+pocket/1%2C1004%2C1%2C>. Accessed November 18, 2015.

Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 May;13(5):319-25.

Di Muzio M., Marinucci A., De Benedictis A., Tartaglini D. A comparative study of data collection methods in the process of nursing: Detection of chemotherapy side effects using a self-reporting questionnaire *Acta Clinica Croatica* 2017 56:4 (765-772) Embase

Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO). Strategies to support self-management in chronic conditions: collaboration with clients. RNAO Clinical Best Practice Guidelines. International affairs & practice guideline. 2010

17. Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, et al. A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. *Support Care Cancer.* 2013;21:1525–1550. [PMC free article][PubMed]

Fromme EK, Eilers KM, Mori M, et al. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol.* 2004;22:3485–3490. [PubMed]

Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:211. [PMC free article] [PubMed]

Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, et al. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol.* 2014;32:1480–1501. [PubMed]

Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, et al. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:3027–3034. [PubMed]

Basch E, Artz D, Dulko D, et al. Patient online self-reporting of toxicity symptoms during chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:3552–3561. [PubMed]

Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol.* 2012;30:4249–4255. [PubMed]

Diego Defilippi, *Terapie Oncologiche: la percezione dei sintomi della persona assistita.* Tesi di Laurea in Infermieristica. AA 2016/17

Lasala R, Santoleri F. Association between adherence to oral therapies in cancer patients and clinical outcome: A systematic review of the literature. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 May;88(5):1999-2018. doi: 10.1111/bcp.15147. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34784654.

Verbrugge M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2013 Oct;39(6):610-21. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.12.014. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23428230.

C.T.C.A.E. version5.0 published november 27, 2017 - U.S. Department of Health and human services

Giovanna Barbera, Carlotta Galeone,. carlotta.galeone@unimi.it. I numeri dei farmaci biologici: fra innovazione e sostenibilità- Statistica&Società 12/02/2018

David HMSL, Riera JHM, Mallebrera AH, et al. Case management nurse in Spain: facing the challenge of chronicity through a comprehensive practice. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2019; 25(1):315-24.

Winkeljohn D. Adherence to oral cancer therapies: nursing interventions. *Clin J Oncol Nurs*. 2010 Aug;14(4):461-6. doi: 10.1188/10.CJON.461-466. PMID: 20682501.

Moody M, Jackowski J. Are patients on oral chemotherapy in your practice setting safe? *Clin J Oncol Nurs*. 2010 Jun;14(3):339-46. doi: 10.1188/10.CJON.339-346. PMID: 20529795.

Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3. PMID: 30374901; PMCID: PMC6244569.

[http://www.aiom.it/fondazione-aiom/+aiom-airtum-numeri-cancro-2018/
www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf](http://www.aiom.it/fondazione-aiom/+aiom-airtum-numeri-cancro-2018/www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_it.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_it.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_it.pdf