

MATERIALE SUPPLEMENTARE**TABELLA SUPPLEMENTARE 1. INCIDENZA E COSTI UNITARI DEGLI EVENTI AVVERSI E DELLA TOSSICITÀ POLMONARE**

Eventi avversi di grado 1-2	Incidenza braccio A+AVD (7)	Incidenza braccio ABVD (7)	Costo	Fonte di costo
Dolore addominale	18,3%	9,3%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Alopecia	26,0%	22,2%	10,3 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); Favaretto et al., 2017 (17)
Anemia	13,0%	6,4%	11,3 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> Tariffario Ambulatoriale: 91.49.2,90.62.2, 90.22.3, 90.22.5, 90.42.4, 90.10.5, 90.38.4 (14); Favaretto et al., 2017 (17)
Artralgia	13,1%	11,8%	10,3 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); Favaretto et al., 2017 (17)
Dolore alla schiena	11,9%	7,4%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Dolore alle ossa	18,1%	9,9%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Costipazione	40,5%	36,0%	12,8 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); Favaretto et al., 2017 (17)

Eventi avversi di grado 1-2	Incidenza braccio A+AVD (7)	Incidenza braccio ABVD (7)	Costo	Fonte di costo
Tosse	14,7%	18,7%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Perdita di appetito	17,1%	11,2%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Diarrea	24,5%	17,6%	10,3 €	Media tra <ul style="list-style-type: none"> Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); Favaretto et al., 2017 (17)
Dispepsia	12,5%	11,4%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Dispnea	11,0%	17,1%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Fatica	29,0%	31,0%	13,3 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); Favaretto et al., 2017 (17)
Mal di testa	14,0%	14,0%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Insomnia	18,4%	12,3%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Mialgia	11,8%	10,3%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Nausea	49,5%	55,2%	10,3 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); Favaretto et al., 2017 (17)
Dolore oro-faringeo	10,6%	7,9%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Dolore alle estremità	11,9%	10,0%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Parestesia	12,7%	11,1%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Neuropatia periferica	22,2%	12,0%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)

Eventi avversi di grado 1-2	Incidenza braccio A+AVD (7)	Incidenza braccio ABVD (7)	Costo	Fonte di costo
Neuropatia sensoriale periferica	23,9%	16,4%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Piressia	24,2%	20,3%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Stomatite	19,3%	15,3%	13,5 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> • Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); • Favaretto et al., 2017 (17)
Infezioni del tratto respiratorio superiore	9,8%	10,2%	35,8 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> • Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); • Favaretto et al., 2017 (17)
Vomito	29,2%	26,4%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Perdita di peso	21,5%	5,9%	20,7 €	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)
Eventi avversi di grado 3+	Incidenza braccio A+AVD (7)	Incidenza braccio ABVD (7)	Costo	Fonte di costo
Anemia	8,2%	3,8%	984,9 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> • DRG: 395 (Armeni et al., 2020; Lucioni et al., 2015) (15,16,18); • Favaretto et al., 2017 (17)
Neutropenia febbrile	10,8%	7,9%	2.266,0 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> • Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); • Favaretto et al., 2017 (17); • DRG: 398 (Lucioni et al., 2015) (15,18); • DRG: 399 (Lucioni et al., 2015) (15,18);

- DRG: 574 (Armeni et al., 2020) (15,16)

Eventi avversi di grado 3+	Incidenza braccio A+AVD (7)	Incidenza braccio ABVD (7)	Costo	Fonte di costo
Neutropenia	28,9%	39,5%	2.266.0 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> • Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); • Favaretto et al., 2017 (17); • DRG: 398 (Lucioni et al., 2015) (15,18); • DRG: 399 (Lucioni et al., 2015) (15,18); • DRG: 574 (Armeni et al., 2020) (15,16)
Diminuzione della conta dei neutrofili	12,5%	10,2%	2.266,0 €	Media tra: <ul style="list-style-type: none"> • Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14); • Favaretto et al., 2017 (17); • DRG: 398 (Lucioni et al., 2015) (15,18); • DRG: 399 (Lucioni et al., 2015) (15,18); • DRG: 574 (Armeni et al., 2020) (15,16)
Costo medio degli eventi avversi per paziente e braccio di trattamento	1.355,2 €	1.414,6 €		
Tossicità polmonare di grado 1-2	Incidenza braccio A+AVD (7)	Incidenza braccio ABVD (7)	Costo	Fonte di costo
Tossicità polmonare di grado 1-2	1,1%	3,5%	20,7€	Tariffario ambulatoriale: 89.7 (14)

Tossicità polmonare di grado 3+	Incidenza braccio A+AVD (7)	Incidenza braccio ABVD (7)	Costo	Fonte di costo
Tossicità polmonare di grado 3-4	0,8%	3,2%	3.740,0€	DRG: 92; 93 (15)
<i>Costo medio della tossicità polmonare per paziente e braccio di trattamento</i>	28,5 €	119,9 €		

Abbreviazioni: A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina

Note: Sono stati inclusi nell'analisi gli eventi avversi di grado 1-2 con una frequenza uguale o superiore a 10% e gli eventi avversi di grado 3+ con una frequenza uguale o superiore a 5%; l'incidenza della neutropenia di grado 3+ e della neutropenia febbrile di grado 3+ per il braccio A+AVD è relativa ai soli pazienti che hanno ricevuto il fattore di crescita G-CSF come profilassi primaria, in linea con le raccomandazioni cliniche

TABELLA SUPPLEMENTARE 2. DISTRIBUZIONE E COSTI UNITARI DELLE NEOPLASIE SECONDARIE PER TIPOLOGIA DI NEOPLASIA SECONDARIA

Tipologia di neoplasia	Distribuzione braccio A+AVD (9)	Distribuzione braccio ABVD (9)	Costo / anno	Fonte di costo
Tumore gastrointestinale	13,0%	18,8%	9.830,5 €	Altini et al., 2020 (19)
Tumore ai polmoni	8,7%	3,1%	16.378,9 €	Altini et al., 2020 (19)
Tumore alla prostata	8,7%	0,0%	2.663,4 €	Roehrborn et al., 2011 (28)
Tumore urogenitale	13,0%	6,3%	3.842,9 €	Gerace et al., 2017; Leal et al., 2016; Roehrborn et al., 2011 (media ponderata dei costi dei tumori urogenitali sulla base delle stime di incidenza AIRTUM 2021) (2,23,24,28)
Tumore dermatologico	8,7%	12,5%	1.075,2 €	Maio et al., 2012; Tariffario ambulatoriale: 86.4, 86.11, 89.7 (media ponderata del costo dei tumori dermatologici in stadio avanzato e non avanzato sulla base delle stime di incidenza AIRTUM - Registro Clinico Nazionale del Melanoma) (14,27,29)
Tumore al seno	4,3%	0,0%	5.271,7 €	Altini et al., 2020; Francisci et al., 2020; Capri et al., 2017 (19,20,22)
Tumore alla tiroide	4,3%	3,1%	5.960,3 €	Filetti et al., 2017 (25)
Tumore ginecologico	0,0%	3,1%	9.222,4 €	Altini et al., 2020 (19)
Tumore alla cistifellea	0,0%	3,1%	8.360,5 €	Altini et al., 2020 (assunto uguale al costo di un tumore raro) (19)
Tumori ematologici	39,1%	53,1%	7.933,9 €	Altini et al., 2020 (19)
Tumore non specificato	0,0%	3,1%	6.133,0 €	Altini et al., 2020, Hofmarcher et al., 2018, Luengo-Fernandez et al., 2013 (assunto uguale al costo di un tumore generico) (19,21,26)
Costo medio delle neoplasie secondarie per paziente e braccio di trattamento	7.125,7 €	7.885,3 €		

Abbreviazioni: +AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina

Note: I costi provenienti da letteratura sono stati inflazionati al 2022 (30)

TABELLA SUPPLEMENTARE 3. QUOTE DI UTILIZZO E COSTI DEI TRATTAMENTI IN SECONDA LINEA E SUCCESSIVE

Trattamento	Braccio A+AVD (9,42)	Braccio ABVD (9,42)	Costo del trattamento	Fonte di costo
Brentuximab vedotin monoterapia	4,0%	18,4%	71.662,5 €	
Chemioterapia ad alto dosaggio	35,2%	22,1%	-	
DHAP	14,9%	6,0%	7.081,9 €	
IGEV	7,0%	2,8%	8.738,5 €	
BV + altra chemioterapia*	7,0%	10,6%	62.819,3 €	
BEACOPP	6,3%	2,8%	12.078,3 €	
Chemioterapia ad alto dosaggio + ASCT	22,1%	22,1%	-	
DHAP	10,3%	9,9%	66.887,9 €	
IGEV	4,7%	4,7%	68.544,5 €	
BV + altra chemioterapia*	3,2%	3,5%	122.625,3 €	Fiorentino et al., 2023 (10)
BEACOPP	3,9%	4,1%	71.884,3 €	
Radioterapia	27,1%	20,2%	353,0 €	
Immunoterapia	9,0%	11,2%	-	
Nivolumab	7,5%	7,0%	56.088,8 €	
Pembrolizumab	1,0%	2,3%	110.311,1 €	
BV + Nivolumab	0,0%	1,5%	55.570,8 €	
Combinazione di nivolumab [§]	0,5%	0,4%	5.796,4 €	
Trapianto allogenico[†]	2,0%	4,5%	87.879,2 €	
Chemioterapia + radioterapia[‡]	0,5%	1,5%	7.434,9 €	
Costo medio dei trattamenti 2L+ per paziente e braccio di trattamento	33.813,0 €	49.299,6 €		

*Brentuximab vedotin (Adcetris®) + costo di 3,5 cicli di DHAP; †Costo della radioterapia + costo di 3,5 cicli di DHAP; §Costo di nivolumab + costo di 2 cicli di ICE; ‡ Costo inflazionato al 2022, in quanto proveniente da un dato di letteratura

Abbreviazioni: A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina, dacarbazina; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; DHAP: desametasone, citarabina, cisplatino; IGEV: ifosfamide, gemcitabina, vinorelbina; BEACOPP: bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina, prednisone; BV: brentuximab vedotin (Adcetris®); ASCT: trapianto autologo di cellule staminali; ICE: ifosfamide, carboplatino, etoposide

Note: In ECHELON-1 il tasso di utilizzo di ciascun regime chemioterapico non è specificato, per cui è stata applicata una redistribuzione delle quote di mercato secondo l'utilizzo riportato da Collins et al. (2018); i trattamenti identificati come "altro" nello studio clinico sono stati redistribuiti negli altri trattamenti esplicitati secondo le rispettive quote di utilizzo

TABELLA SUPPLEMENTARE 4. COSTO DEL FINE VITA

Risorsa	Pazienti che utilizzano la risorsa (%)	Durata del consumo della risorsa (giorni)	Costo unitario	Totale	Fonte
Ospedale*	14,0%	12	4.504,0 €	630,6 €	Ministero della Salute Rapporto 2015-2017; DRG: 403, 404 (15,33)
Hospice [§]	16,8%	19	252,0 €	818,1 €	Ministero della Salute Rapporto 2015-2017; Rapporto FAVO, 2019; Rapporto FAVO, 2021; Tariffe Hospice Lombardia, Emilia-Romagna, Campania (31-38)
Luogo del decesso					Ministero della Salute Rapporto 2015-2017; Rapporto FAVO, 2019; Rapporto FAVO, 2021; Tariffe palliazione a domicilio Lombardia, Emilia-Romagna, Campania (31-38)
Cure palliative a casa (costo sostenuto dal SSN) [§]	14,8%	10	62,3 €	89,0 €	
Cure palliative a casa (costo sostenuto dal paziente) [§]	54,4%	14	-	-	Ministero della Salute Rapporto 2015-2017; Rapporto FAVO, 2019; Rapporto FAVO, 2021 (31-33)

Risorsa		Pazienti che utilizzano la risorsa (%)	Durata del consumo della risorsa (giorni)	Costo unitario	Totale	Fonte
Trattamenti farmacologici	Controllo del dolore [§]	78,0%	13	0,6 €	3,9 €	Rapporto FAVO, 2021; IQVIA dati di vendita (32,39)
	Dispnea [§]	50,0%	13	0,8 €	3,7 €	
	Sintomi psico-comportamentali [§]	52,0%	13	0,3 €	1,5 €	
	Sintomi gastrointestinali [§]	41,0%	13	1,0 €	3,8 €	
	Sedazione palliativa / terminale [§]	25,0%	13	0,3 €	0,7 €	
Altro	Seduta psicologica [§]	54,6%	1	19,4 €	10,6 €	Rapporto FAVO, 2021; Tariffario ambulatoriale: 94.3 (14,32)
Costo medio del fine vita per paziente			1.561,9 €			

* Il costo unitario è per l'intero ricovero

[§] Il costo unitario è per giornata

Abbreviazioni: SSN: Sistema Sanitario Nazionale

Note: Il costo dei farmaci e del supporto psicologico è stato applicato solo ai pazienti gestiti a casa, perché sono costi già inclusi nelle tariffe DRG e hospice