

Tabella A - Modalità di somministrazione e costo dei trattamenti

Terapia	Metodo di somministrazione	Indicazione	Prezzo Ex-Factory confezione (1g)	Posologia giornaliera (g/m2)	Durata ciclo terapia(giorni)	Posologia totale (g/m2)	BSA Pazienti	Costo Totale Annuo Terapia	Costo totale annuo (calcolato come media delle due indicazioni)					
Treosulfan	IV	Adulti (pat. Maligna)	179,28 €	10	3	30	1,931	€ 10.386	€ 12.462,81					
		Adulti (pat. Non Maligna)	179,28 €	14	3	42	1,931	€ 14.540						
Terapia	Metodo di somministrazione	Prezzo Ex-factory	Prezzo UI	Dose (mg/kg)	Dose singola (mg)	N° somm / Day	Pos. / day (mg)	Ciclo ter. (gg)	Pos. Tot. (mg)	N° Dosi	Tot. YR Terapia	Costo totale annuo (calcolato come media ponderata considerando le quote di mercato in tabella 1)		Fonte
BUSULFAN G1	IV	1.629,15 €	203,6 €	0,8	64,16	4	256,6	4	1027	16	3.257,6 €	€ 3.514,17		Liste di trasparenza AIFA
BUSULFAN G2	IV	2.062,21 €	257,8 €	0,8	64,16	4	256,6	4	1027	16	4.124,8 €			
BUSULFAN G3	IV	1.547,2 €	193,4 €	0,8	64,16	4	256,6	4	1027	16	3.094,4 €			
Terapia	Metodo di somministrazione	Regime di dosaggio	Costo della confezione	Dimensione della confezione	Dimensione compressa/flac oncino (mg)	Costo per mg	Dimensione della dose (1)	Dimensione della dose (2)	Numero di dosi (1)	Numero di dosi (2)	Costo (1)	Costo (2)	Costo totale	Fonte
Fludarabina	IV	30 mg/m <sup>2</sup> nei giorni da -6 a -2 prima del trapianto (entro 30 minuti)	€ 571,49	5,0	50,0	€ 2,29	30,0	-	5,0	-	€ 662,13	-	€ 662,13	Farmadati 2019
Globulina anti-timociti (ATG)	IV	10 mg/kg nei giorni da -4 a -2 prima del trapianto o 2,5 mg/kg nei giorni -2 e -1 prima del trapianto	€ 238,99	1,0	25,0	€ 9,56	2,5	-	2,0	-	€ 3.833,40	-	€ 2.928,97	
Ciclosporina	IV	3 mg/kg/day IV all'inizio (giorno -1 e giorno del trapianto)	€ 142,27	10,0	50,0	€ 0,28	3,0	-	2,0	-	€ 136,92	-	€ 136,92	
Ciclosporina	Orale	5 mg/kg/day orale (giorni +1, +3 e +6)	€ 122,98	30,0	100,0	€ 0,04	5,0	-	3,0	-	€ 49,31	-	€ 49,31	
Methotrexato	IV	15 mg/m <sup>2</sup> /day (dose 1 al giorno +1 dopo il trapianto) poi 10 mg/m <sup>2</sup> /day (dosi 2 e 3 nei giorni +3 e +6 dopo il trapianto)	€ 220,00	1,0	100,0	€ 2,20	15,0	10,0	1,0	2,0	€ 63,72	€ 84,96	€ 148,69	
Calcio folinato	IV	15 mg/m <sup>2</sup> (dose 1 nel giorno +1 dopo il trapianto) poi 10 mg/m <sup>2</sup> /day (dosi 2 e 3 nei giorni +3 e +6 dopo il trapianto)	€ 9,80	1,0	25,0	€ 0,39	15,0	10,0	1,0	2,0	€ 11,35	€ 15,14	€ 26,49	
Fenitoina	Orale	3 x 200 mg nel giorno -5 prima del trapianto, poi 3 x 100 mg nei giorni da -4 a -2 prima del trapianto	€ 1,86	30,0	100,0	€ 0,00	200,0	100,0	3,0	9,0	€ 0,72	€ 1,08	€ 1,80	

G1: Generico 1; G2: Generico 2; G3: Generico 3

Tabella B - Codici di intervento considerati per la stima del costo di TCSE

INTERVENTO CHIRURGICO		CODICE
TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO O CELLULE STAMINALI (41.00-41.09)	TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO SAI	41.00
	TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO AUTOLOGO SENZA DEPURAZIONE	41.01
	TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO CON DEPURAZIONE	41.02
	TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO SENZA DEPURAZIONE	41.03
	TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE SENZA DEPURAZIONE	41.04
	TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE SENZA DEPURAZIONE	41.05
	TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI DA SANGUE PRELEVATO DA VASI DEL CORDONE OMBELICALE	41.06
	TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI CON DEPURAZIONE	41.07
	TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE CON DEPURAZIONE	41.08
	TRAPIANTO AUTOLOGO DI MIDOLLO OSSEO CON DEPURAZIONE	41.09
	ASPIRAZIONE DI MIDOLLO OSSEO DA DONATORE PER TRAPIANTO	41.91
	AFERESI DI CELLULE STAMINALI	99.79

Tabella C - Costi dei trattamenti somministrati ai pazienti nello stato di salute di ricaduta/progressione

Azacitidina	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo tot/dose
Azacitidina 1FL 100MG 25MG/ML	30	57,93	€ 527,28	1	€ 527,28	100,00	€ 5,27	172,62%	1,00	€ 527,28	42,07	42,07	€ 305,45	€ 221,83	€ 527,28
Citarabina (per Flag-IDA)	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
Citarabina 1FL 50ML	2000	3862,00	€ 19,50	1	€ 19,50	5000	€ 0,004	129,47%	1,00	€ 19,50	1138,00	1138,00	€ 15,06	€ 4,44	€ 19,50
Citarabina (per la chemioterapia di salvataggio)	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
Citarabina 1FL 50ML	1000	1931,00	€ 19,50	1	€ 19,50	5000	€ 0,004	258,93%	1,00	€ 19,50	3069,00	3069,00	€ 7,53	€ 11,97	€ 19,50
Idarubicina	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
Idarubicina 10MG 10ML	8	15,45	€ 263,77	1	€ 263,77	10,00	€ 26,38	64,73%	2,00	€ 527,54	4,55	4,55	€ 407,47	€ 120,07	€ 527,54
GCSF	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
GCSF 1SIR 48MU 0,5ML	5	401,00	€ 147,99	1	€ 147,99	480	€ 0,31	119,70%	1,00	€ 147,99	79,00	79,00	€ 123,63	€ 24,36	€ 147,99
Mitoxantrone	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
Mitoxantrone 10ML 2MG/ML	8	15,45	€ 138,47	1	€ 138,47	20	€ 6,92	129,47%	1,00	€ 138,47	4,55	4,55	€ 106,95	€ 31,52	€ 138,47
Etoposide	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
Etoposide 10ML 20MG/ML	100	193,10	€ 21,23	1	€ 21,23	100,00	€ 0,21	51,79%	2,00	€ 42,46	6,90	6,90	€ 41,00	€ 1,46	€ 42,46
Melfalan	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
Melfalan 50MG+1F 10ML	30	57,93	€ 105,31	1	€ 105,31	50,00	€ 2,11	86,31%	2,00	€ 210,62	42,07	42,07	€ 122,01	€ 88,61	€ 210,62
Fludarabina	Dimensione della dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
Fluidarabina 50mg/2ML - EV - 5FL	30	57,93	€ 571,49	5	€ 114,30	50,00	€ 2,29	86,31%	2,00	€ 228,60	42,07	42,07	€ 132,43	€ 96,17	€ 228,60
Idroxicarbamide	Dimensione della dose (mg/kg)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione e delle capsule (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di capsule richiesto	Costo totale/giorno	Costo totale/dose				
Idroxicarbamide 20CPS 500MG	40	3208,00	€ 8,91	20	€ 0,45	500	€ 0,00	15,59%	6,00	€ 2,67	€ 74,84				

Tabella D - Costo del GvHD cronico e acuto

	Costo medio annuo 2015 (Robin et al. 2017 [24])	Costo medio annuo attualizzato al 2021
<b>GvHD cronica estesa</b>		
GvHD non cronica	€ 101.858	€ 106.136,04
GvHD cronica	€ 108.458	€ 113.013,24
Differenza (eccesso)	-	<b>€ 6.877,20</b>
<b>GvHD acuta</b>		
GvHD acuta grado 0-I	€ 96.278	€ 100.321,68
GvHD acuta grado II-IV	€ 113.043	€ 117.790,81
Differenza (eccesso)	-	<b>€ 17.469,13</b>

**Tabella E – Distribuzione probabilistica e variabilità associata ai parametri cui risulta associato il maggior impatto sui risultati**

Variabile	Caso-base	Errore standard	Distribuzione	Parametro 1	Parametro 2
AML + MDS: Sesso (maschi) %	60,8%	2,1%	Beta	335,0	216,0
AML + MDS: Età (media)	59,6	0,3	Gamma	49313,2	0,0
AML + MDS: BSA (media), m2	1,9	0,01	Gamma	37203,2	0,0
Treosulfan: Costo del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (AlloTCSE)	€ 37.402	€ 8.155	Gamma	21,0	1778,0
Busulfan: Costo del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (AlloTCSE)	€ 37.402	€ 8.155	Gamma	21,0	1778,0
Recupero post-TCSE: costo (£) lungo termine (EFS) 12-24 mesi	€ 1.212	€ 242	Gamma	25,0	48,5
Giorni di ricovero per ricaduta/progressione, AML: frequenza per ciclo	2,6	0,5	Gamma	25,0	0,1
Inpatient day, MDS: frequency	2,6	0,5	Gamma	25,0	0,1
Ricovero per ricaduta/progressione, AML: costo	€ 674,00	€ 82,74	Gamma	66,4	10,2
Ricovero per ricaduta/progressione, MDS: costo	€ 674,00	€ 96,78	Gamma	48,5	13,9
Trasfusione globuli rossi: frequenza per ciclo	4,8	1,0	Gamma	25,0	0,2
Trasfusione piastrine: frequenza per ciclo	5,9	1,2	Gamma	25,0	0,2
Trasfusione globuli rossi: costo	€ 165	€ 24	Gamma	45,6	3,6
Trasfusione piastrine: costo	€ 696	€ 39	Gamma	324,6	2,1
Costo medio annuo GvHD non cronica (Robin)	€ 101.858	€ 2.843	Gamma	1284,1	79,3
Costo medio annuo GvHD cronica (Robin)	€ 108.458	€ 5.310	Gamma	417,2	260,0
Costo medio annuo GvHD acuta grado 0-I (Robin)	€ 96.278	€ 3.538	Gamma	740,6	130,0
Costo medio annuo GvHD acuta grado II-IV (Robin)	€ 113.043	€ 3.591	Gamma	991,2	114,0
TA399/TA545: Proskorovsky 2014: Utilità recupero/remissione post-TCSE	0,77	0,15	Beta	10,4	1,8
TA399/TA545: Proskorovsky 2014: Utilità ricaduta/progressione	0,62	0,12	Beta	21,8	6,7
Proskorovsky 2014 (Full model): Coefficiente intercetta	0,1554	0,1259	Normale	0,15540	0,12591
Proskorovsky 2014 (Full model): Coefficiente di salute globale	0,0020	0,0008	Normale	0,00198	0,00083
Proskorovsky 2014 (Full model): Coefficiente di funzionamento fisico	0,0046	0,0012	Normale	0,00463	0,00116
Proskorovsky 2014 (Full model): Coefficiente di funzionamento emotivo	0,0014	0,0008	Normale	0,00141	0,00077
Proskorovsky 2014 (Full model): Coefficiente di funzionamento cognitivo	-0,0005	0,0007	Normale	-0,00049	0,00073
Proskorovsky 2014 (Full model): Coefficiente di funzionamento del ruolo	0,0006	0,0008	Normale	0,00058	0,00077
Proskorovsky 2014 (Full model): Coefficiente di funzionamento sociale	0,0006	0,0006	Normale	0,00060	0,00064
Proskorovsky 2014 (Full model): Coefficiente del dolore	-0,0025	0,0006	Normale	-0,00249	0,00062
Gulke 2012: Età	42,50	8,50	Gamma	25,0	1,7
Gulke 2012: Fino a 6 mesi dopo TCSE: punteggio di salute globale	60,00	1,57	Beta	585,5	390,3
Gulke 2012: Fino a 6 mesi dopo TCSE: punteggio di funzionamento fisico	72,00	1,57	Beta	590,1	229,5
Gulke 2012: Fino a 6 mesi dopo TCSE: punteggio di funzionamento emotivo	75,00	1,72	Beta	476,4	158,8
Gulke 2012: 1-3 anni dopo TCSE: punteggio di funzionamento fisico	81,00	1,06	Beta	1105,5	259,3
Gulke 2012: >3 anni dopo TCSE: punteggio di salute globale	74,00	0,82	Beta	2099,4	737,6
Gulke 2012: >3 anni dopo TCSE: punteggio di funzionamento fisico	86,00	0,71	Beta	2078,0	338,3
Gulke 2012: >3 anni dopo TCSE: punteggio di funzionamento emotivo	74,00	0,98	Beta	1481,1	520,4
Gulke 2012: >3 anni dopo TCSE: punteggio di funzionamento cognitivo	77,00	1,02	Beta	1311,5	391,7
Gulke 2012: >3 anni dopo TCSE: punteggio di funzionamento del ruolo	78,00	1,10	Beta	1109,8	313,0
Gulke 2012: >3 anni dopo TCSE: punteggio di funzionamento sociale	77,00	1,10	Beta	1130,7	337,7
Gulke 2012: >3 anni dopo TCSE: punteggio del dolore	16,00	0,90	Beta	264,3	1387,4