

Tabella A.1. Numero medio e durata media degli eventi avversi di grado 3-4 che sono occorsi in almeno il 5% dei pazienti, popolazione sALCL

Evento avverso (grado 3-4)	Numero medio di eventi per paziente			Durata media dell'evento avverso (giorni)	Fonte e note
	BV+CHP	CHOP	CHOEP		
Neutropenia	0,86	0,70	0,70	13,1	ECHELON-2 [14] (Per CHOEP stime assunte uguali a CHOP)
Neutropenia febbrile	0,20	0,16	0,16	7,2	ECHELON-2 [14] (Per CHOEP stime assunte uguali a CHOP)
Anemia	0,20	0,19	0,03	8,0	ECHELON-2 [14] e Wunderlich et al. 2003 [27]
Leucopenia	0,09	0,21	0,22	9,8	ECHELON-2 [14] e Wunderlich et al. 2003 [27]
Trombocitopenia	0,07	0,06	0,08	8,5	ECHELON-2 [14] e Wunderlich et al. 2003 [27]
Polmonite	0,04	0,03	0,03	14,7	ECHELON-2 [14] (Per CHOEP stime assunte uguali a CHOP)
Diarrea	0,05	0,01	0,01	10,8	ECHELON-2 [14] (Per CHOEP stime assunte uguali a CHOP)

Tabella A.2 Modalità di somministrazione e costi di acquisizione dei trattamenti di seconda linea

	Posologia	Somministrazioni per ciclo da 21 giorni	Numero cicli	Costo totale per ciclo	Market share	Fonte costo	Fonte posologia
ICE					28%	Liste di trasparenza	Zelenetz et al. 2003 [41]
Ifosfamide	5000 mg/m2/giorno	1	3	€ 271,03			
Carboplatino	800 mg/giorno	1		€ 237,22			
Etoposide	100 mg/m2/giorno	3		€ 39,94			
DHAP					15%		Velasquez et al. 1988 [42]
Desametasone	40 mg/giorno	4	8	€ 2,18			
Citarabina	2000 mg/m2/giorno	2		€ 105,15			
Cisplatino	100 mg/m2/giorno	1		€ 43,56			
GDP					33%		Dong et al. 2013 [43]
Gemcitabina	1250 mg/m2/giorno	2	6	€ 284,43			
Desametasone	40 mg/giorno	4		€ 2,18			
Cisplatino	25 mg/m2/giorno	3		€ 36,17			
ESHAP							

Etoposide	40 mg/m2/giorno	4	7	€ 21,30	24%		Velasquez et al. 1994 [44]
Metilprednisolone	500 mg/giorno	5		€ 53,80			
Citarabina	2000 mg/m2/giorno	1		€ 52,57			
Cisplatino	25 mg/m2/giorno	4		€ 48,22			

Tabella A.3. Consumo medio di risorse per stato di salute del modello e costo per stato di salute

Risorse impiegate nello stato di pre-progressione	In trattamento		Fase di lungo termine	
	BV+CHP	CHOP/CHOEP	Anno 1	Anni 2 e 3
Tomografia computerizzata	2	2	1	0
Tomoscintigrafia globale corporea (PET)	2	2	1	0
Visita generale	1	1	4	8
Emocromo completo	6	6	4	8
Biochimica clinica	6	6	4	8
Biopsia del midollo osseo	3	3	0	0
Urea ed elettroliti	6	6	3,5	3,5
Test di funzionalità epatica	6	6	3,5	3,5
Costo totale	€ 2.772,95	€ 2.772,95	€ 1.421,05	€ 434,21

Risorse impiegate nello stato di post-progressione	In trattamento	Fase di lungo termine (anni 0-3)
Tomografia computerizzata	3,0	1,0
Tomoscintigrafia globale corporea (PET)	2,0	1,0
Visita generale	5,7	10,5
Emocromo completo	5,7	10,5
Biochimica clinica	5,7	10,5
Costo totale	€ 2.609,08	€ 1.576,56

Tabella A.4. Costo delle cure di fine vita

Prestazione	Percentuale di pazienti (%)	Fonte per la percentuale pazienti	Costo unitario (€)	Fonte per il costo unitario
Ospedalizzazione	35,1%*	Scaccabarozzi G. et al. 2017 [36]	4.161,00	Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti - DRG 82 [30]
Cure palliative ospedaliere (residenze assistite / assistenza domiciliare infermieristica)	24,0%**	Scaccabarozzi G. et al. 2017 [36]	4.161,00	Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti - DRG 82 [30]
Cure palliative domiciliari	40,9%	Scaccabarozzi G. et al. 2017 [36]	1.012,88	Casadio M. et al. 2010 [33]; Costo inflazionato dal 2008 (€30 al giorno) al 2020 (€33,3 al giorno) utilizzando il coefficiente 1,11. È stato ipotizzato che tale costo fosse applicato per un mese (365/12=30,4167 giorni)
Costo totale delle cure di fine vita			2.873,42	-

*Calcolato come 1 meno la percentuale di pazienti che, nell'articolo citato, muoiono durante le cure palliative ospedaliere e le cure palliative ambulatoriali: $35,1\% = 1 - 24,0\% - 40,9\%$.

**Calcolato come la percentuale di pazienti che, nell'articolo citato, muoiono durante l'assistenza domiciliare infermieristica e nelle residenze sanitarie assistite: $24,0\% = 17,8\%$ (morti durante assistenza infermieristica domiciliare) + $6,2\%$ (morti in residenze sanitarie assistite).

Tabella A.5. Principali dati di input impiegati nell'analisi

Parametro	Stima	Standard error	Distribuzione	Fonte
Tasso di sconto (costi)	0,03	-	-	Linee guida AIFA
Tassodi sconto (outcomes)	0,03	-	-	Linee guida AIFA
Età media (anni)	52,00	0,88	Normal	ECHELON-2
% femmine	35,10%	0,03	Beta	ECHELON-2
Tasso di mortalità standardizzato - pazienti in remissione a lungo termine a seguito di sALCL	1,21	0,09	Normal	Assumption
PFS - IRF - joint (PSM, ALCL) - gamma, effetto del trattamento	1,04	0,28	Multivariate normal	ECHELON-2
PFS - IRF - joint (PSM, ALCL) - gamma, costante	2,33	0,36	Multivariate normal	ECHELON-2
PFS - IRF - joint (PSM, ALCL) - gamma, ln(sigma)	0,88	0,07	Multivariate normal	ECHELON-2
PFS - IRF - joint (PSM, ALCL) - gamma, kappa	-1,25	0,34	Multivariate normal	ECHELON-2
Hazard ratio PFS CHOEP vs CHOP - Random effects (base-case)	1,42	-	-	ITC
Hazard ratio OS CHOEP vs CHOP - Random effects (base-case)	1,18	-	-	ITC
OS - joint (PSM, ALCL) - gamma, effetto del trattamento	1,18	0,43	Multivariate normal	ECHELON-2
OS - joint (PSM, ALCL) - gamma, costante	4,23	0,76	Multivariate normal	ECHELON-2
OS - joint (PSM, ALCL) - gamma, ln(sigma)	1,26	0,13	Multivariate normal	ECHELON-2
OS - joint (PSM, ALCL) - gamma, kappa	-1,10	0,70	Multivariate normal	ECHELON-2
Neutropenia, numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,86	-	-	ECHELON-2
Neutropenia febbrile, numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,20	-	-	ECHELON-2
Anemia, numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,20	-	-	ECHELON-2
Lecopenia, numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,09	-	-	ECHELON-2
Trombocitopenia, numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,07	-	-	ECHELON-2
Polmonite, numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,04	-	-	ECHELON-2
Diarrea (gr 1-2), numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,34	-	-	ECHELON-2
Diarrea (gr 3-4), numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,05	-	-	ECHELON-2
Neuropatia periferica (gr 3-4), numero di eventi per paziente, BV+CHP	0,03	-	-	ECHELON-2
Neutropenia, numero di eventi per paziente, CHOP/CHOEP	0,70	-	-	ECHELON-2
Neutropenia febbrile, numero di eventi per paziente, CHOP/CHOEP	0,16	-	-	ECHELON-2
Anemia, numero di eventi per paziente, CHOP/CHOEP	0,19	-	-	ECHELON-2
Lecopenia, numero di eventi per paziente, CHOP/CHOEP	0,21	-	-	ECHELON-2
Trombocitopenia, numero di eventi per paziente, CHOP/CHOEP	0,06	-	-	ECHELON-2
Polmonite, numero di eventi per paziente, CHOP/CHOEP	0,03	-	-	ECHELON-2
Diarrea (gr 1-2), numero di eventi per paziente CHOP/CHOEP	0,22	-	-	ECHELON-2
Diarrea (gr 3-4), numero di eventi per paziente CHOP/CHOEP	0,01	-	-	ECHELON-2
Neuropatia periferica (gr 3-4), numero di eventi per paziente, CHOP/CHOEP	0,03	-	-	ECHELON-2
Neutropenia, durata media per evento (giorni)	13,07	4,48	Gamma	ECHELON-2
Neutropenia febbrile, durata media per evento (giorni)	7,18	0,59	Gamma	ECHELON-2
Anemia, durata media per evento (giorni)	7,98	1,73	Gamma	ECHELON-2
Leucopenia, durata media per evento (giorni)	9,80	1,55	Gamma	ECHELON-2
Trombocitopenia, durata media per evento (giorni)	8,48	2,34	Gamma	ECHELON-2

Polmonite, durata media per evento (giorni)	14,70	3,16	Gamma	ECHELON-2
Diarrea (gr 1-2), durata media per evento (giorni)	10,79	2,25	Gamma	ECHELON-2
Diarrea (gr 3-4), durata media per evento (giorni)	4,50	0,82	Gamma	ECHELON-2
Neuropatia periferica (gr 3-4), durata media per evento (giorni)	140,56	55,79	Gamma	ECHELON-2
EQ-5D al baseline	0,60	0,02	Beta	ECHELON-2
Decremento di utilità in Post-progression, PFS per IRF	-0,01	0,01	Multivariate normal	Decremento annuale. Swinburn et al. (2015)
EQ-5D al baseline, PFS per IRF	0,34	0,03	Multivariate normal	ECHELON-2
Disutilità associata agli eventi avversi, PFS per IRF	-0,03	0,01	Multivariate normal	ECHELON-2
Decremento di utilità in Post-SCT, PFS per IRF	0,05	0,01	Multivariate normal	ECHELON-2
Costante, PFS per IRF	0,67	0,04	Multivariate normal	ECHELON-2
Utilità nello stato di progressione di malattia, TA478	0,64	0,05	Beta	Analisi da TA478.
Disutilità neutropenia periferica	-0,33	0,03	Normal	Analisi da TA478.
BSA media (m ²)	1,87	0,02	Log-normal	ECHELON-2
Peso medio (kg)	74,42	0,02	Log-normal	ECHELON-2
Costo della somministrazione endovenosa	9,71 €	0,08	Normal	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali
Polmonite, costo per evento	3.194,57 €	0,08	ma	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali
Diarrea, costo per evento	20,66 €	0,08	Normal	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali
Costo tomografia computerizzata	77,87 €	0,08	Normal	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali
Costo della Tomoscintigrafia globale corporea (PET)	1.071,65 €	0,08	Normal	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali
Costo emocromo completo	5,75 €	0,08	Normal	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali
Costo Biochimica clinica	14,26 €	0,08	Normal	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali
Costo biopsia del midollo osseo	48,86 €	0,08	Normal	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali
Tomografia computerizzata, frequenza di utilizzo durante il trattamento con BV+CHP	2,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Tomoscintigrafia globale corporea (PET), frequenza di utilizzo durante il trattamento con BV+CHP	2,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Visita di controllo, frequenza di utilizzo durante il trattamento con BV+CHP	1,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Emocromo, frequenza di utilizzo durante il trattamento con BV+CHP	6,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Biochimica clinica, frequenza di utilizzo durante il trattamento con BV+CHP	6,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Biopsia del midollo osseo, frequenza di utilizzo durante il trattamento con BV+CHP	3,00	0,08	Gamma	ECHELON-2

Urea ed elettroliti, frequenza di utilizzo durante il trattamento con BV+CHP	6,00	0,08	Gamma	Assunzione
Test di funzionalità epatica, frequenza di utilizzo durante il trattamento con BV+CHP	6,00	0,08	Gamma	Assunzione
Tomografia computerizzata, frequenza di utilizzo durante il trattamento con CHOP/CHOEP	2,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Tomoscintigrafia globale corporea (PET), frequenza di utilizzo durante il trattamento con CHOP/CHOEP	2,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Visita di controllo, frequenza di utilizzo durante il trattamento con CHOP/CHOEP	1,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Emocromo, frequenza di utilizzo durante il trattamento con CHOP/CHOEP	6,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Biochimica clinica, frequenza di utilizzo durante il trattamento con CHOP/CHOEP	6,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Biopsia del midollo osseo, frequenza di utilizzo durante il trattamento con CHOP/CHOEP	3,00	0,08	Gamma	ECHELON-2
Urea ed elettroliti, frequenza di utilizzo durante il trattamento con CHOP/CHOEP	6,00	0,08	Gamma	Assunzione
Test di funzionalità epatica, frequenza di utilizzo durante il trattamento con CHOP/CHOEP	6,00	0,08	Gamma	Assunzione
Tomografia computerizzata, frequenza di utilizzo in pre-progressione nel lungo termine, anno 1	1,00	0,08	Gamma	TA478
Tomoscintigrafia globale corporea (PET), frequenza di utilizzo in pre-progressione nel lungo termine, anno 1	1,00	0,08	Gamma	TA478
Visita di controllo, frequenza di utilizzo in pre-progressione nel lungo termine, anno 1	4,00	0,08	Gamma	TA478
Emocromo, frequenza di utilizzo in pre-progressione nel lungo termine, anno 1	4,00	0,08	Gamma	TA478
Biochimica clinica, frequenza di utilizzo in pre-progressione nel lungo termine, anno 1	4,00	0,08	Gamma	TA478
Urea ed elettroliti, frequenza di utilizzo in pre-progressione nel lungo termine, anno 1	3,50	0,08	Gamma	Assunzione
Test di funzionalità epatica, frequenza di utilizzo in pre-progressione nel lungo termine, anno 1	3,50	0,08	Gamma	Assunzione
Tomografia computerizzata, frequenza di utilizzo in fase di post-progressione in trattamento	3,00	0,08	Gamma	TA478
Tomoscintigrafia globale corporea (PET), frequenza di utilizzo in fase di post-progressione in trattamento	2,00	0,08	Gamma	TA478
Tomografia computerizzata, frequenza di utilizzo in fase di post-progressione nel lungo termine, anni 0-3	1,00	0,08	Gamma	TA478
Tomoscintigrafia globale corporea (PET), frequenza di utilizzo in fase di post-progressione nel lungo termine, anni 0-3	1,00	0,08	Gamma	TA478
Visita di controllo, frequenza di utilizzo in fase di post-progressione nel lungo termine, anni 0-3	10,50	0,08	Gamma	TA478
Emocromo, frequenza di utilizzo in fase di post-progressione nel lungo termine, anni 0-3	10,50	0,08	Gamma	TA478
Biochimica clinica, frequenza di utilizzo in fase di post-progressione nel lungo termine, anni 0-3	10,50	0,08	Gamma	TA478
Numero di linee successive di BV+CHP per i pazienti in trattamento con CHOP e CHOEP	0,59	0,05	Beta	ECHELON-2
Numero di cicli di trattamento di BV+CHP come trattamento successivo	8,23	0,63	Normal	SG035-0004 trial, Pro B. et al, 2012.
Proporzione di pazienti che si sottopone a trapianto autologo come terapia di consolidamento	0,63	0,09	Beta	ECHELON-2
Proporzione di pazienti che si sottopone a trapianto autologo come terapia di consolidamento, BV+CHP	0,23	0,03	Beta	ECHELON-2
Proporzione di pazienti che si sottopone a trapianto autologo come terapia di consolidamento, CHOP/CHOEP	0,13	0,02	Beta	ECHELON-2
Proporzione di pazienti che riceve un trapianto autologo successivo, BV+CHP	0,23	0,04	Beta	ECHELON-2
Proporzione di pazienti che riceve un trapianto autologo successivo, CHOP/CHOEP	0,25	0,04	Beta	ECHELON-2
Costo di fine vita	2.873,42 €	-	-	Scaccabarozzi et al. 2017; Casadio et al. 2010

Figura A. *Curva di accettabilità di costo-efficacia - BV+CHP vs CHOEP*

