

Supplementary 1. Project design

PHASE	OBJECTIVE	ACTIVITY	METHODS	OUTPUT
Phase I Current scenario analysis (As-Is)	Define the regulatory framework and clinical care pathway from diagnosis to post-infusion monitoring (1 month) and identify clinical-organizational optimization opportunities	a. Literature review Analysis of regulatory framework, AIFA determinations, and clinical pathway evidence	<i>Desk research+ content analysis</i> (18)	Preliminary current clinical pathway and regulatory framework
		b. Expert meeting Validation of the current clinical pathway	Multidisciplinary meetings	Current clinical care pathway
Phase II Outpatient model development (To-Be)	To define the optimal care pathway for patients managed in outpatient for specific care phases	a. Expert meeting Definition of clinical-organizational criteria and model for the outpatient regimen	Multidisciplinary meetings	Preliminary alternative clinical pathway and organizational criteria for the transition
		b. Survey Collection of economic, organizational, and ethical data	Questionnaire administered to CAR-T teams	Database for comparative analysis
Phase III Comparative analysis (As-Is vs. To-Be)	To assess the impact of optimization across the economic, organizational, and ethical HTA domains	a. Economic impact assessment Economic modeling	Economic analysis of direct healthcare costs and shared costs	Differential economic evaluation between scenarios
		b. Organizational and ethical impact assessment Quali-quantitative analysis	Likert scale scoring +graphic elaboration	Target plots of the organizational and ethical impacts

Supplementary 2. Cost inputs used in the economic model

Phase of CAR-T pathway	Cost item / activity	Definition	Unit of analysis	Cost driver used in the model	Full cost (€)	Unit cost (€)	Source	Reference year	Transferability rationale
Phase I	Eligibility assessment, T-cell collection and genetic engineering	Activities related to patient eligibility assessment, leukapheresis procedures and preparation for CAR-T manufacturing	DH/DS admission	Number of DH/DS accesses	4,660.10 €	1,165.03	Zallio & Bellini (2021)	2021	Italian hospital costing framework considered transferable to participating centers
Phase II-A	Chemotherapy (inpatient)	Chemotherapy administration and monitoring for patients with progressive disease requiring hospitalization	Inpatient day	Number of inpatient days	12,820 €	1,780.56	Zallio & Bellini (2021)	2021	Same clinical activities and resource composition assumed across centers
Phase II-B	Chemotherapy (outpatient)	Chemotherapy delivered in day hospital setting for clinically stable patients	DH/DS admission	Number of DH/DS accesses	4,670.80 €	2,335.40	Zallio & Bellini (2021)	2021	Organizational setting transferable to outpatient management model
Phase III	CAR-T infusion and early post-infusion monitoring	Hospitalization associated with CAR-T infusion and early monitoring for toxicities (CRS, ICANS)	Inpatient day	Number of inpatient days	55,536.10 €	1,908.46	Zallio & Bellini (2021)	2021	Clinical protocol consistent across Italian CAR-T centers
Phase IV	Post-infusion follow-up	Clinical follow-up visits and monitoring activities after CAR-T infusion	DH/DS admission	Number of DH/DS accesses	4,961.80 €	708.83	Zallio & Bellini (2021)	2021	Follow-up activities considered comparable across centers

Notes

- DH/DS = Day Hospital / Day Service
- Unit costs derive from the activity-based costing framework developed by Zallio and Bellini (2021), which identified the resources consumed in each phase of the CAR-T pathway (personnel, drugs, medical devices, diagnostics, and other operating costs)
- In the present study, these unit costs were combined with center-specific activity volumes (inpatient days and DH/DS accesses) collected through structured survey and expert meetings to recalculate the full cost for each phase under the Standard and Efficient Pathways.

Supplementary 3. Activity-based costing detail for full cost derived from Zallio & Bellini (2021)

	Total (€)	Clinicians (€)	Nurses (€)	Other personnel (€)	Drugs (€)	Medical devices (€)	Other costs (€)
Phase I							
1-Hematology	1,497.3	558.8	355.2	93.8	81.7	42.3	365.5
2-Intensive care							
3-Diagnostic services	1,137.5	246.2	126.7	262.4	18.5	343.9	139.8
4-Leukapheresis (+ freezing)	1,063.7	178.9	230.0	178.4	1.7	329.1	145.7
A-PRODUCTION COST (1+2+3+4)	3,698.5	983.9	711.9	534.6	101.9	715.3	651.0
B-Overheads	961.6						
C-FULL COST (A+B)	4,660.1						
Phase II-A							
1-Hematology	5,928.0	1,893.4	1,772.8	433.8	571.7	256.7	999.6
2-Intensive care							
3-Diagnostic services	1,693.6	352.7	170.7	368.6	22.1	500.9	278.6
4-Chemotherapy	2,553.0	97.2	101.5	18.2	2,100.5	79.7	155.9
A-PRODUCTION COST (1+2+3+4)	10,174.6	2,343.3	2,045.0	820.6	2,694.3	837.3	1,434.1
B-Overheads	2,645.4						
C-FULL COST (A+B)	12,820.0						
Phase II-B							
1-Hematology	350.5	95.1	91.9	24.3	16.7	11.4	111.1
2-Intensive care							
3-Diagnostic services	803.5	120.8	52.9	99.0	20.3	388.0	122.5
4-Chemotherapy	2,553.0	97.2	101.5	18.2	2,100.5	79.7	155.9
A-PRODUCTION COSTS (1+2+3+4)	3,707.0	313.1	246.3	141.5	2,137.5	479.1	389.5
B-Overheads	963.8						
C-FULL COST (A+B)	4,670.8						
Phase III							
1-Hematology	29,101.1	5,373.1	7,006.9	1,560.7	8,398.3	2,737.1	4,025.0
2-Intensive care							
3-Diagnostic services	13,087.2	1,734.5	799.2	2,926.0	237.6	3,295.6	4,094.3
4-Chemotherapy	1,888.0	96.5	97.4	27.9	1,409.1	98.2	158.9
A-PRODUCTION COST (1+2+3+4)	44,076.3	7,204.1	7,903.5	4,514.6	10,045.0	6,130.9	8,278.2
B-Overheads	11,459.8						
C-FULL COST (A+B)	55,536.1						
Phase IV							
1-Hematology	2,517.8	946.1	637.1	181.9	393.5	34.9	324.3
2-Intensive care							
3-Diagnostic services	1,038.9	198.6	60.0	175.8	34.8	370.8	198.9
4-PET	381.2	91.6	18.7	50.8			220.1

A-PRODUCTION COST (1+2+3+4)	3,937.9	1,236.3	715.8	408.5	428.3	405.7	743.3
B-Overheads	1,023.9						
C-FULL COST (A+B)	4,961.8						

Supplementary 4. Questionnaire for the assessment of organizational feasibility conditions (ex-ante) from the Standard to Efficient Pathway transition

- Indicare il grado di accordo con le condizioni proposte per la transizione dallo Standard Pathway all'Efficient Pathway

	1 Totalmente in disaccordo	2 Abbastanza in disaccordo	3 Abbastanza in accordo	4 Totalmente in accordo
a. Posto letto dedicato e da mantenere ad utilizzo esclusivo di pazienti nel percorso CAR-T per ricovero ed infusione	☐	☐	☐	☐
b. Contatto ed eventuale accesso diretto in UOC ematologia in caso di gestione complicanze in orario diurno				
c. Accesso presso a servizi di emergenza e specialistici appropriati (es. pronto soccorso ematologico, guardia ematologica) per gestione eventuali complicanze in orario serale-notturno	☐	☐	☐	☐
d. Alloggio del paziente in prossimità dell'ospedale per paziente e familiare/caregiver (distanza minore di ____ ore)	☐	☐	☐	☐
e. Pianificazione organizzativa del day hospital per esecuzione procedure pre-infusione	☐	☐	☐	☐
f. Istruzione del paziente e del caregiver sul riconoscimento di eventuali sintomi/segni che necessitano una valutazione immediata del medico	☐	☐	☐	☐

*CAR-T: Chimeric Antigen Receptor T; UOC: Unità Operativa Complessa

- Indicare il grado di accordo circa l'applicabilità delle condizioni proposte per la transizione dallo Standard Pathway all'Efficient Pathway

	1 Totalmente in disaccordo	2 Abbastanza in disaccordo	3 Abbastanza in accordo	4 Totalmente in accordo
a. Posto letto dedicato e da mantenere ad utilizzo esclusivo di pazienti nel percorso CAR-T per ricovero ed infusione	☐	☐	☐	☐
b. Contatto ed eventuale accesso diretto in UOC ematologia in caso di gestione complicate in orario diurno				
c. Accesso presso a servizi di emergenza e specialistici appropriati (es. pronto soccorso ematologico, guardia ematologica) per gestione eventuali complicanze in orario serale-notturno	☐	☐	☐	☐
d. Alloggio del paziente in prossimità dell'ospedale per paziente e familiare/caregiver (distanza minore di ____ ore)	☐	☐	☐	☐
e. Pianificazione organizzativa del day hospital per esecuzione procedure pre-infusione	☐	☐	☐	☐
f. Istruzione del paziente e del caregiver sul riconoscimento di eventuali sintomi/segni che necessitano una valutazione immediata del medico	☐	☐	☐	☐

*CAR-T: Chimeric Antigen Receptor T; UOC: Unità Operativa Complessa

Supplementary 5. Questionnaire for the assessment of organizational impact associated with the transition from the Standard Pathway to the Efficient Pathway

In base alla sua percezione, indichi il valore di impatto organizzativo percepito sulla struttura, legato alla transizione dallo scenario corrente (figura 4) a uno scenario ottimizzato (figura 5), dando un punteggio da -3 (alto negativo, ossia sfavorevole allo scenario ottimizzato) a +3 (alto positivo, ossia favorevole allo scenario ottimizzato) alle seguenti voci.

Specificare se l'impatto è nullo (ovvero invariato rispetto allo scenario corrente), positivo, (ossia favorevole allo scenario ottimizzato), oppure negativo, (ossia sfavorevole allo scenario ottimizzato), in una scala da -3 a +3 (indice di impatto, 0: nullo; +1: basso positivo; +2: medio positivo; +3: alto positivo, -1: basso negativo; -2: medio negativo; -3: alto negativo).

La valutazione di percezione dovrà essere condotta tenendo presente che gli aspetti che conducono a un aumento dei costi e a un peggioramento dell'efficienza per la struttura determinano un impatto negativo. Viceversa qualora essi danno luogo a minori costi e a un incremento dell'efficienza generano un impatto positivo.

	-3 Molto negativo	-2 Medio negativo	-1 Poco negativo	0 Nullo	+1 Poco positivo	+2 Medio positivo	+3 Molto positivo
a. Risorse professionali	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b. Spazi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c. Arredi (Posti Letto)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d. Apparecchiature	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e. Materiali di consumo	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f. Farmaci	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g. Formazione degli operatori sulle modalità di gestione dei pazienti	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
h. Informazione, intesa come tempo degli operatori da dedicare a pazienti e caregiver	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
i. Riunioni necessarie a seguito della transizione allo scenario ottimizzato	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
j. Impatto sui processi interni all'Unità Operativa di riferimento	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
k. Impatto sui processi di acquisto dell'Azienda	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
l. Impatto sui processi di collegamento tra Unità Operative	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
m. Impatto su percorsi clinici / PDTA	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

Specificare se l'impatto è nullo (ovvero invariato rispetto allo scenario corrente), positivo, (ossia favorevole allo scenario ottimizzato), oppure negativo, (ossia sfavorevole allo scenario ottimizzato), in una scala da -3 a +3 (indice di impatto, 0: nullo; +1: basso positivo; +2: medio positivo; +3: alto positivo, -1: basso negativo; -2: medio negativo; -3: alto negativo). La valutazione di percezione dovrà essere condotta tenendo presente che gli aspetti che conducono a un aumento dei costi e a un peggioramento dell'efficienza per la struttura determinano un impatto negativo. Viceversa, qualora essi danno luogo a minori costi e a un incremento dell'efficienza generano un impatto positivo.

[illegible]