

# **Impatto economico-organizzativo del percorso del paziente trattato con CAR-T**

A cura di:  
Emanuela Foglia, Elisabetta Garagiola, Lucrezia Ferrario



# Impatto economico-organizzativo del percorso del paziente trattato con CAR-T

A cura di: Emanuela Foglia\*, Elisabetta Garagiola\*, Lucrezia Ferrario\*

## Abstract

Obiettivo del presente lavoro è quello di indagare gli aspetti che possono impattare sulla sostenibilità economico-organizzativa relativamente al percorso di CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T) erogato ai pazienti in terza linea affetti da Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL). È stata condotta una valutazione di Health Technology Assessment, focalizzando l'attenzione sulle dimensioni di impatto economico e organizzativo. La valutazione ha previsto una comparazione tra l'innovazione tecnologica rappresentata da CAR-T e la strategia utilizzata per il trattamento del DLBCL non responder (Best Supportive Care (BSC)). I risultati dimostrano che l'assorbimento di risorse economiche correlato alla gestione di un paziente trattato con BSC ammonta a € 29.558,41, mentre per il paziente trattato con CAR-T ammonta a 70.859,85 € (senza considerare la terapia farmacologica). L'analisi di Impatto sul Budget, condotta a livello nazionale, dimostra che l'introduzione del percorso CAR-T genererebbe un aumento complessivo dei costi che varia dal 17% al 27%, in ragione di una valutazione più o meno ristretta della popolazione target. Da un punto di vista organizzativo, nel caso in cui si dovesse introdurre la tecnologia innovativa CAR-T si renderebbero necessarie alcune spese da sostenere, variabili da un minimo di 15.868,63 € a un massimo di 102.949,49 €. L'analisi qui riportata suggerisce la necessità di un'attenta valutazione e considerazione dell'intero percorso del paziente, assolvendo alla finalità ultima di definire le politiche di rimborsabilità sulla scorta delle reali esigenze degli enti ospedalieri che implementano questo tipo di complessi percorsi per i pazienti.

Keywords: DLBCL, Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B, CAR-T, Health Technology Assessment, sostenibilità economica, sostenibilità organizzativa

## 1. Introduzione

Il cancro rappresenta una delle principali sfide sanitarie a livello globale, con una distribuzione non uniforme in termini di incidenza, mortalità e possibilità di guarigione. In riferimento a questo ultimo punto, il trattamento delle patologie tumorali richiede un controllo continuativo, caratterizzato da un monitoraggio a lungo termine, e l'adozione di un piano di cura e assistenza personalizzato basato sul contesto clinico.

---

\* Healthcare Datascience LAB - HD LAB, LIUC Business School, Università Cattaneo – LIUC, Castellanza (VA)

In collaborazione con:



Con il contributo non condizionato di:



Tra le varie forme di cancro, si annovera il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), una patologia molto aggressiva, rappresentativa di circa il 30% di tutti i casi di linfoma (Freedman e Friedberg, 2022). Il trattamento tradizionale di questa patologia, basato sulla chemio immunoterapia R-CHOP, si conferma come una strategia terapeutica efficace, malgrado gli effetti collaterali significativi (Susanibar-Adaniya e Barta, 2021). Nonostante i continui miglioramenti, esiste un considerevole tasso di insuccesso terapeutico, con situazioni di resistenza al trattamento che portano a un'aspettativa di vita ridotta, spingendo talvolta verso un trapianto autologo di cellule staminali, opzione tuttavia non praticabile per oltre il 60% dei pazienti (Sarkozy e Sehn, 2018).

L'avvento di terapie innovative nell'ultimo decennio ha rivoluzionato il trattamento e il decorso delle malattie oncologiche. L'introduzione delle terapie immuno-oncologiche, delle terapie mirate e della terapia genica rappresentano progressi notevoli, offrendo trattamenti personalizzati basati sul profilo genetico individuale. Queste terapie promettono di affrontare patologie precedentemente considerate incurabili o di difficile trattamento, inaugurando un'era di maggiore accessibilità alle cure.

All'interno di questo contesto, l'innovazione tecnologica è progredita a livelli assai significativi e talvolta dirimpenti, tanto da arrivare allo sviluppo di terapie cellulari come le "CAR-T cell" (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*), che si sono dimostrate molto efficaci all'interno del contesto di trattamento dei pazienti con DLBCL in terza e quarta linea di trattamento (Kockenderfer *et al.*, 2015). Tuttavia, l'adozione di questa terapia comporta il rischio di sviluppare gravi tossicità, tra le quali eventi neurologici, oltre alla frequente sindrome da rilascio di citochine (Susanibar-Adaniya e Barta, 2021), condizioni cliniche che necessitano della disponibilità di un posto letto di terapia intensiva per il paziente. Inoltre, per i pazienti trattati con CAR-T che vengono dimessi dall'ospedale, sarebbe auspicabile predisporre un percorso ambulatoriale *ad hoc* per il rischio di sviluppare eventi avversi e possibili infezioni. È facilmente intuibile quindi come l'implementazione di CAR-T deve avvenire solo all'interno di strutture sanitarie appositamente accreditate, aventi specifiche caratteristiche e in grado di gestire in modo efficace tutte le emergenze.

L'integrazione delle terapie CAR-T nel sistema sanitario solleva questioni di sostenibilità economico-organizzativa (Heine *et al.*, 2021), essendo necessarie strutture sanitarie appositamente accreditate, aventi specifiche caratteristiche così da essere in grado di gestire in modo efficace tutte le emergenze per supportare i pazienti trattati con questa innovativa tecnologia.

Il tema, quindi, della sostenibilità della procedura diviene rilevante, non solo per la terapia in sé ma anche per il reale impegno organizzativo da parte di una struttura sanitaria, che presenti i criteri per la prescrivibilità dell'innovazione tecnologica, che utilizza la tecnologia ed eroga una prestazione per una popolazione fragile. È importante poter delineare una strada che sia utile per comprendere effettivamente il possibile percorso del paziente, soprattutto per fornire poi già in fase iniziale, dei suggerimenti validi per garantire omogeneità di gestione del paziente, anche in termini di tariffazione e codifica di quanto fatto a livello tecnico e sanitario, per il trattamento del paziente.

Alla luce di queste premesse, l'attività di ricerca che verrà mostrata nelle pagine a seguire, ha lo scopo di generare conoscenza, da un punto di vista economico-organizzativo, assumendo sia la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale sia della struttura sanitaria di riferimento, relativamente al percorso di CAR-T erogato ai pazienti in terza linea affetti da Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL), definendone la sostenibilità economico-organizzativa, così da evidenziare l'importanza di investire in tecnologie innovative.

Il fine ultimo risulta essere quello di stabilire una *governance* tecnologica efficace che supporti l'adozione delle CAR-T, valutando il loro impatto non solo per i pazienti e le strutture ospedaliere, ma anche per il sistema sanitario nel suo complesso, promuovendo una distribuzione equa e sostenibile delle risorse. Questa rappresenta un'area grigia della conoscenza che deve essere colmata, al fine di remunerare debitamente non solo gli investimenti in tecnologie, ma anche gli *effort* organizzativi delle strutture che garantiscono tali percorsi di cura.

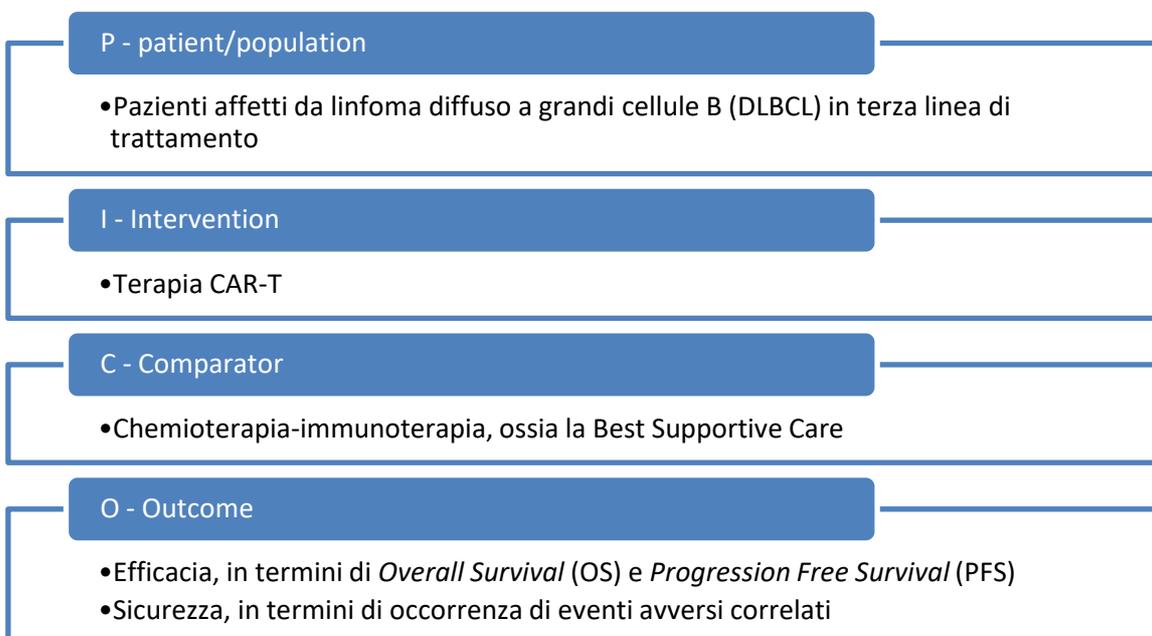
## 2. Materiali e Metodi

Per raggiungere l'obiettivo sopra illustrato, è stata condotta una valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA), seguendo un approccio di tipo Mini-HTA (DACEHTA, 2005) e focalizzando l'attenzione sulle specifiche dimensioni di impatto economico e di impatto organizzativo. La valutazione ha previsto una comparazione tra l'innovazione tecnologia rappresentata da CAR-T e la strategia comunemente utilizzata per il trattamento del DLBCL *non responder*, rappresentata dalla *Best Supportive Care* (di seguito definita come BSC).

Nelle more del modello di HTA utilizzato che prevede la disamina di quattro dimensioni (efficacia, sicurezza, costi e impatto organizzativo), è stata condotta un'analisi narrativa

della letteratura, così da definire i parametri di sicurezza ed efficacia della terapia CAR-T, adottando il seguente PICO.

Figura 1 – Il PICO di indagine che ha guidato l'analisi della letteratura



La ricerca bibliografica è stata condotta sulle seguenti banche dati: *PubMed*, *Cochrane Library*, *ClinicalTrials*, *Prospero* ed *EMBASE* considerando le seguenti parole chiave: “cancer”, “chemotherapy”, “oncologic\*”, “adverse event”, “NH lymphoma”, “treatment”, “therapies”, “immunotherapy”, “blood”, “Tcells”, “remission”, “cells engineerization”, “Best Salvage Care”, “Best Alternative Care”, “DLBCL”, “DLBCL relapse refractory”, “guidelines”, e “CAR-T”.

Seguendo le linee guida PRISMA (“*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*”) (Moher *et al.*, 2009), si è proceduto all’identificazione e selezione delle pubblicazioni più rilevanti, ai fini di analisi e successiva valutazione delle evidenze letterarie da parte di alcuni esperti in merito alla qualità complessiva mediante la scala JADAD (Jadad *et al.*, 1996).

Una volta raccolti gli indicatori di sicurezza ed efficacia, si è proceduto alla valutazione economica dei percorsi, affrontata con un approccio di *process mapping* (Kim *et al.*, 2006) e di *activity based costing* (Vagnoni e Potenza, 2003), così da mappare tutte le

attività svolte per la corretta gestione di tale patologia (nel caso di erogazione di CAR-T o di somministrazione di BSC), valorizzando tutte le risorse necessarie. L'analisi è stata effettuata assumendo il punto di vista ospedaliero, in termini di individuazione dell'utilizzo delle risorse direttamente sostenute dagli ospedali nel fornire assistenza ai pazienti DLBCL.

Per la definizione dell'assorbimento complessivo delle risorse economiche, si è fatto riferimento a specifici flussi dati, in forma aggregata e anonima, per la raccolta di informazioni rilevanti ai fini della valorizzazione economica dei percorsi. Nello specifico, si sono predisposti degli algoritmi di estrazione dati da fonti amministrative (con riferimento all'anno 2019), in modo da selezionare la popolazione potenzialmente eleggibile a CAR-T che, anche in assenza dell'utilizzo di tale tecnologia innovativa, sia stata trattata con *Best Supportive Care*, prendendo in considerazione due centri italiani.

Gli algoritmi hanno previsto i seguenti *step*.

1. **Selezione di tutti i pazienti che abbiano effettuato un'ospedalizzazione** con una delle seguenti diagnosi o principale o secondaria

202.00	Linfoma nodulare, sito non specificato, organi solidi o siti extranodali
202.01	Linfoma nodulare, linfonodi della testa e del collo
202.02	Linfoma nodulare, linfonodi intratoracici, mediastinici
202.03	Linfoma nodulare, linfonodi addominali
202.04	Linfoma nodulare, Linfonodi ascellari e dell'arto superiore
202.05	Linfoma nodulare, Linfonodi inguinali e dell'arto inferiore
202.06	Linfoma nodulare, linfonodi pelvici
202.07	Linfoma nodulare, Milza
202.08	Linfoma nodulare, linfonodi di siti multipli
202.80	Altri linfomi, sede non specificata, extranodali e sede in organo solido
202.81	Altri linfomi, linfonodi di testa, faccia e collo
202.82	Altri linfomi, linfonodi intratoracici
202.83	Altri linfomi, linfonodi intraaddominali
202.84	Altri linfomi, linfonodi di ascella e arto superiore
202.85	Altri linfomi, linfonodi di regione inguinale e arto inferiore
202.86	Altri linfomi, linfonodi intrapelvici

- 202.87      Altri linfomi, milza  
202.88      Altri linfomi, linfonodi sedi multiple

**2. Inclusione dei soli casi che hanno assunto i seguenti trattamenti chemioterapici**

Prima linea: R-CHOP 6 cicli (Rituximab, Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina, Prednisone)

Seconda linea: R-DHAP 2 cicli (Rituximab, Cisplatino, Citarabina ad alte dosi, Desametasone) o R-ICE (Rituximab, Etoposide, Carboplatin, Ifosfamide, Mesna)

BEAM (CARMUSTINA, CITARABINA e ETOPOSIDE, MELFALAN)

Terza linea: R-DHAX (Rituximab, Desametasone, Citarabina e Oxaliplatino) o l'R-GDP (Rituximab, Gemcitabina, Desametasone, Cisplatino o Carboplatino) o Rituximab-Bendamustina.

**3. Tra i precedenti sono stati selezionati i casi se abbiano effettuato una delle seguenti prestazioni ambulatoriali**

- 92.11.6      Tomoscintigrafia Cerebrale (Pet)  
92.11.7      Tomoscintigrafia Cerebrale (Pet)  
92.16.1      Scintigrafia Linfatica E Linfoghiandolare Segmentaria  
92.18.6      Tomoscintigrafia Globale Corporea (Pet)

Sulla scorta dei casi così selezionati, sono stati estratti i flussi di seguito specificati.

- Base dati dell'Unità Farmaci Antiblastici – UFA, o in quei servizi dove vengono tracciate le diverse terapie e principi attivi somministrati al paziente durante i trattamenti chemioterapici.
- Flusso SDO (Schede Dimissioni Ospedaliere).
- Flusso della Specialistica Ambulatoriale.

L'algoritmo di cui sopra ha permesso di considerare 47 pazienti di terza linea con DLBCL, di cui si sono estratti i dati relativi a tutte le voci di spesa sanitaria, fornite dal controllo di gestione degli ospedali coinvolti, stimando così il relativo assorbimento delle risorse. Inoltre, il percorso clinico derivato dall'algoritmo è stato poi validato da un *Advisory Board* di nove esperti composto da Dirigenti Medici afferenti alla Disciplina di Ematologia, Dirigenti Farmacisti e Dirigenti di estrazione amministrativa (facenti parte

dell'Ufficio Controllo di Gestione), adottando le tecniche di misurazione del consenso, in particolare la Tecnica dei Gruppi Nominali, per garantire la scalabilità e generalizzabilità del percorso rispetto ai diversi contesti regionali.

La valutazione economica del percorso è stata integrata con i dati di occorrenza degli eventi avversi correlati al trattamento provenienti dalla letteratura e i relativi costi di gestione, considerando, quali voci di costo, esami di laboratorio aggiuntivi, accertamenti diagnostici, farmaci e ricoveri necessari per risolvere tali eventi.

Si specifica come la valutazione economica dei percorsi dei pazienti DLBCL trattati con CAR-T sia stata condotta adottando due approcci finanziari: un meccanismo “*payment at results*”, per specificare i costi sostenuti fino al 2022 e poi un approccio più conservativo, che non contempla il pagamento per risultato, ma semplicemente con gli sconti, come avviene dal 2023.

Una volta definito il costo relativo alla somministrazione di BSC e CAR-T, è stata sviluppata un'analisi di impatto sul *budget* (*Budget Impact Analysis - BIA*) per definire l'impatto dell'implementazione della CAR-T nella pratica clinica e valutarne la sostenibilità economica (Mauskopf *et al.*, 2007).

Per il corretto sviluppo della BIA, sono stati considerati due scenari: uno scenario basale, che prevede esclusivamente la somministrazione di BSC e uno scenario innovativo che prevede l'introduzione di cellule CAR-T, considerando due possibili popolazioni *target*, derivanti dalle indicazioni per l'uso della CAR-T ossia pazienti adulti di età superiore a 18 anni (Scenario Innovativo 1) o di età superiore a 26 anni (Scenario Innovativo 2). Ipotesi di fondo della BIA risulta essere la possibilità di erogare CAR-T a tutti i pazienti eleggibili, considerando, quindi, un tasso di sostituzione del 100%.

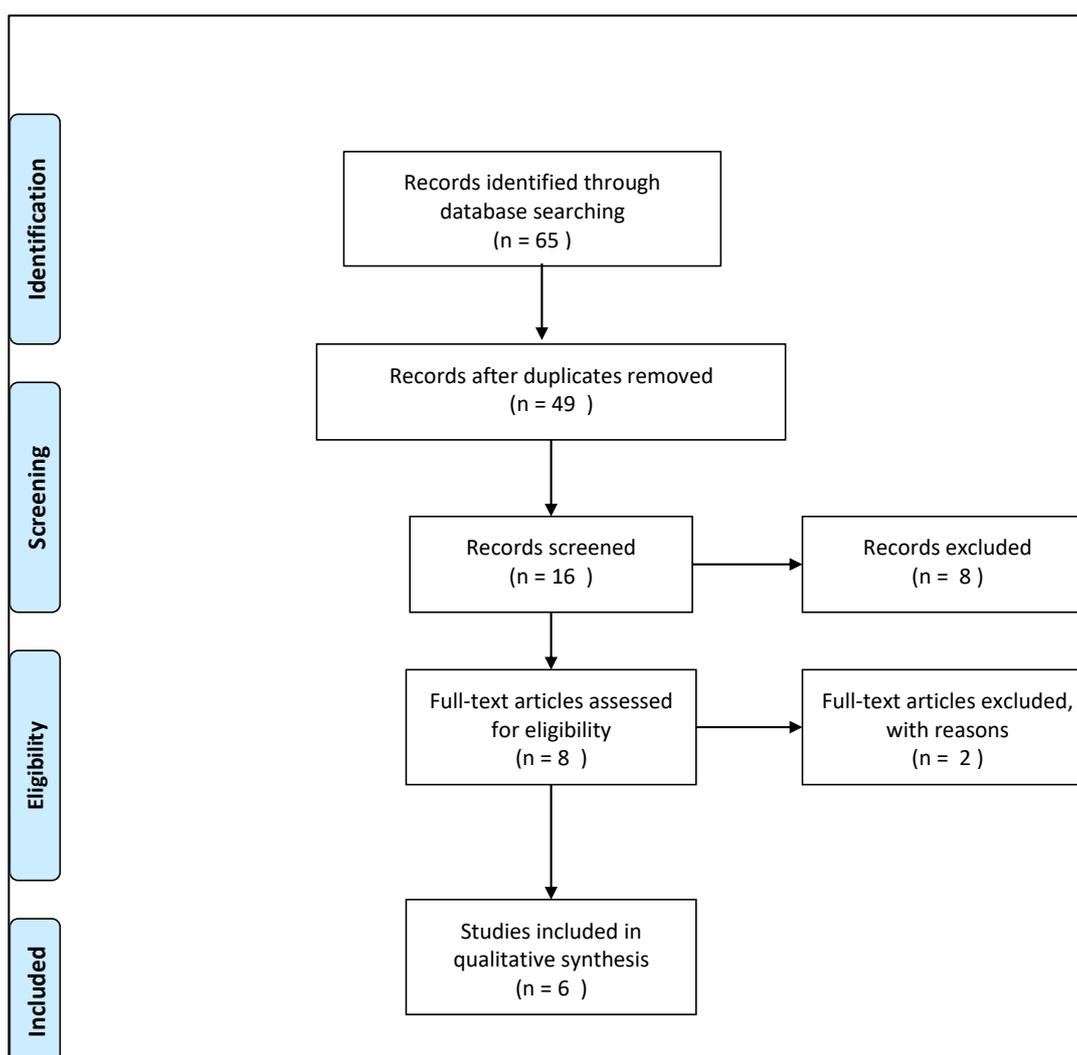
Infine, si è stimato l'impatto organizzativo nel caso in cui CAR-T venga somministrata in un Centro con i requisiti richiesti, valutando quindi la necessità di risorse aggiuntive, per una efficace ed efficiente effettuazione della prestazione. Grazie al coinvolgimento di alcuni *stakeholder* (medici e farmacisti) si sono valorizzati eventuali apparecchiature o strumenti aggiuntivi da un punto di vista strutturale e risorse umane (in termini di necessità di professionisti addizionali, nonché l'impegno di formazione e coordinamento, al fine di far ben comprendere la realizzazione del processo), sulla base di 12 mesi di orizzonte temporale.

### 3. Risultati

#### 3.1. Analisi della letteratura: il profilo di efficacia e di sicurezza

La Figura 2 mostra il processo di selezione degli articoli, che ha previsto l'inclusione di solo sei articoli (Crump *et al.*, 2017; Neelapu *et al.*, 2017; Locke *et al.*, 2017; Chavez *et al.*, 2019; Arcari *et al.*, 2016; Barton *et al.*, 2015), così da potere reperire gli indicatori di efficacia e di sicurezza relativi al paziente trattato con BSC o con CAR-T.

Figura 2. PRISMA Flow Chart



La revisione della letteratura ha mostrato una mancanza di evidenze scientifiche riguardo ai confronti *head to head* tra i due trattamenti considerati. Tuttavia, l'implementazione della scala JADAD ha rivelato che gli articoli inclusi sono di buona

qualità con un basso rischio di *bias*, ottenendo un punteggio complessivo pari a 4 (su un massimo di 5).

Focalizzando l'attenzione sugli aspetti di efficacia, la letteratura riporta un incremento sia in termini di *Overall Survival* – OS (CAR-T: 67% versus BSC: 28%), sia in termini di *Progression Free Survival* – PFS (CAR-T: 66% versus BSC: 28%), così come illustrato in Tabella 1.

Tabella 1. Efficacia da letteratura

	CAR-T			BSC		
	Chavez <i>et al.</i> , 2019	Locke <i>et al.</i> , 2017	Neelapu <i>et al.</i> , 2017	Barton <i>et al.</i> , 2014	Crump <i>et al.</i> , 2017	Arcari <i>et al.</i> , 2016
Overall Survival (12 mesi)	49%	59%	67%	50%	28%	10,8 mesi
Progression-Free Survival (12 mesi)	66%	44%	42%	28%	-	8,8 mesi

Da un punto di vista di sicurezza, la Tabella 2 e la Tabella 3 riportano rispettivamente i tassi di eventi avversi correlati a BSC (Arcari *et al.*, 2016; Barton *et al.*, 2015) e a CAR-T (Chow *et al.*, 2018; Chavez *et al.*, 2019), derivanti dalla letteratura previamente selezionata.

Tabella 2. Tasso di occorrenza degli eventi avversi correlati a BSC

<b>EVENTI AVVERSI BSC</b>	<b>Min %</b>	<b>Max %</b>
Neutropenia	60%	64%
Anemia	45%	45%
Trombocitopenia	29%	69%
Infezione	27%	27%
Nausea	25%	25%
Anoressia	18%	18%
Fatigue	5%	5%
Diarrea	4%	4%
Rash	9%	9%
Disidratazione	4%	4%
Carcinoma della pelle	4%	4%

Tabella 3. Tasso di occorrenza degli eventi avversi correlati a CAR-T

<b>EVENTI AVVERSI CAR-T</b>	<b>Min %</b>	<b>Max %</b>
Sindrome di Rilascio delle Citochine	58%	93%
Neurotossicità	20%	64%
Eventi avversi di natura ematologica	100%	100%

### 3.2. Impatto economico

A seguito della definizione dei parametri di efficacia e di sicurezza, l'analisi procede con la valorizzazione economica degli approcci terapeutici di terza linea, disponibili per il trattamento dei pazienti affetti da DLBCL.

Il processo di *Best Supportive Care* rappresenta opzione terapeutica per quei casi per i quali non è possibile eseguire in terza linea il trapianto allogenico o autologo, e prevede la somministrazione di schemi alternativi di trattamento oncologico rispetto alle prime due linee di trattamento quali: R-DHAX (Rituximab, Desametasone,

Citarabina e Oxaliplatino), e/o l'R-GDP (Rituximab, Gemcitabina, Desametasone, Cisplatino o Carboplatino) e/o Rituximab-Bendamustina.

La BSC è, dunque, un'alternativa terapeutica in grado di accompagnare il paziente verso la fase terminale della patologia e nel fine vita, senza in realtà essere in grado di portarlo a una guarigione completa.

Partendo da questa considerazione, tale alternativa è stata oggetto di valutazione economica, contemplando anche la fase di valutazione ambulatoriale e trasfusionale del paziente per eventuale trapianto, che poi non viene effettuato per le condizioni di salute del paziente.

Per quanto riguarda il trattamento chemioterapico di salvataggio, il numero di terapie potenzialmente somministrabili è rilevante, così come il numero di cicli è spesso variabile così come i costi dei trattamenti.

Si è proceduto dunque alla valorizzazione economica delle seguenti terapie: R-DHAX (Rituximab, Desametasone, Citarabina e Oxaliplatino), l'R-GDP (Rituximab, Gemcitabina, Desametasone, Cisplatino o Carboplatino) e Rituximab-Bendamustina. Oltre al costo del trattamento farmacologico, sono stati debitamente considerati i costi relativi alla degenza *in hospice* e all'attività domiciliare di cure palliative, considerando una aspettativa di vita media pari a 20 giorni.

La Tabella 4 riporta l'assorbimento di risorse economiche correlato alla gestione di un paziente trattato con BSC, che ammonta a € 29.558,41.

Tabella 4. Assorbimento risorse processo Best Supportive Care

<b>Fase ambulatoriale</b>	<b>Scenario medio [€]</b>
PET <i>[da Nomenclatore tariffario Regione Lombardia]</i>	€ 1.081,86
<b>Fase degenza ospedaliera</b>	
Chemioterapia linfodepletiva <i>[Terapia considerata FEAM]</i>	€ 1.971,26
Trattamento chemioterapico di salvataggio	€ 17.500
Eventi avversi <i>[valore medio derivante da % letteratura e mappatura processi]</i>	€ 5.176,28
Degenza in hospice e cure palliative domiciliari <i>[10 gg hospice a 264 €/gg e 10 gg cure palliative domiciliari a 88,60 €/gg e 156 € fissi]</i>	€ 3.682,00
Totale	€ 29.558,41

Il dettaglio dei costi degli eventi avversi che possono manifestarsi a seguito di BSC è illustrato in Tabella 5, che propone sia il costo medio del singolo percorso di risoluzione dell'evento avverso, sia il costo ponderato per il relativo tasso di occorrenza derivante dalla letteratura. In linea generale, si riscontra come l'assorbimento economico correlato alla risoluzione degli eventi avversi legati all'erogazione di BSC sia mediamente pari a € 5.176,28.

Dall'altro lato, il processo relativo alla somministrazione di CAR-T prevede il prelievo di linfociti T dal paziente presso la struttura ospedaliera circa un mese prima dell'infusione, con la procedura di linfocitoafèresi, grazie alla presenza di una macchina che centrifuga il sangue e raccoglie i linfociti. I linfociti vengono quindi inviati al laboratorio genico ove vengono geneticamente modificati, consentendo dunque la produzione della terapia CAR-T da parte del produttore.

Tabella 5. Valorizzazione economica degli eventi avversi correlati a BSC

<b>EVENTI AVVERSI BSC</b>	<b>Valorizzazione economica del singolo evento [€]</b>	<b>Valorizzazione economica dell'evento ponderato per il tasso minimo di occorrenza dello stesso</b>	<b>Valorizzazione economica dell'evento ponderato per il tasso massimo di occorrenza dello stesso</b>
Neutropenia	€ 1.678,90	€ 1.007,34	€ 1.074,50
Anemia	€ 7.320,93	€ 3.294,42	€ 3.294,42
Trombocitopenia	€ 1.349,00	€ 391,21	€ 930,81
Infezione	€ 447,97	€ 120,95	€ 120,95
Nausea	€ 106,74	€ 26,69	€ 26,69
Anoressia	€ 22,50	€ 4,05	€ 4,05
Fatigue	€ 22,50	€ 1,13	€ 1,13
Diarrea	€ 153,96	€ 6,16	€ 6,16
Rash	€ 132,12	€ 11,89	€ 11,89
Disidratazione	€ 22,50	€ 0,90	€ 0,90
Carcinoma della pelle	€ 204,33	€ 8,17	€ 8,17
<b>Totale</b>		<b>€ 4.872,90</b>	<b>€ 5.479,66</b>
<b>Valore medio</b>		<b>€ 5.176,28</b>	

In seguito, il paziente viene rivalutato, con effettuazione di prestazioni ambulatoriali e quindi ricoverato in Ematologia dove viene sottoposto a un breve ciclo di trattamento chemioterapico pochi giorni prima dell'infusione. Ha poi luogo la vera e propria infusione di CAR-T a seguito della quale il paziente viene attentamente monitorato per circa due settimane in un centro accreditato e specializzato per il trattamento con CAR-T.

Spesso si rende necessario un ricovero in Terapia Intensiva per l'insorgenza di neurotossicità o tossicità da rilascio delle citochine (*Cytokine Release Syndrome - CRS*). L'insorgenza della CRS è proprio dovuta alla risposta dell'organismo nei confronti della stessa terapia, ed è più grave nei casi in cui la malattia è più accentuata. La CRS compare entro un mese della somministrazione di CAR-T e implica febbre, nausea, mal di testa, tachicardia e difficoltà nella respirazione, ma può manifestarsi anche con sintomi più gravi come ipossia, insufficienza cardiaca e/o renale o insufficienza/disfunzione a carico di diversi organi.

1. Per la valutazione economica del percorso con CAR-T sono state fatte le seguenti ipotesi.
  - a. Il costo della terapia CAR-T è stato valorizzato secondo alla luce delle determinazioni AIFA n. 519/2023 e n. 675/2023, rispettivamente pari a 320.000 euro per tisagenlecleucel e 327.000 euro per axicabtagene ciloleucel a cui si applica la riduzione di prezzo del 5% disposta con Determinazione AIFA n. 26 del 27 settembre 2006 e un *pay-back* del 5%.
  - b. Si sono quindi distinti due differenti scenari. Il primo prende in considerazione il meccanismo *payment at results* istituito da AIFA fino al 2022, ossia ove il rimborso sia correlato al risultato di salute raggiunto: in particolare la terapia tisagenlecleucel prevede un pagamento del 30% dell'importo al suo utilizzo, e in caso di efficacia viene remunerata anche la restante parte (35% ai 6 mesi e 35% a 12 mesi). Dall'altro lato, axicabtagene ciloleucel viene rimborsata al 50% a 6 mesi se efficace, il 40% ai 9 mesi e il 10% ai 12 mesi successivi all'infusione, sempre a fronte di prova di sopravvivenza del paziente. La seconda modalità invece non prende in considerazione tale meccanismo. Ai fini della valorizzazione economica, pertanto si è considerato un costo medio pari a € 249.167,34 per il primo scenario e € 321.154,63 per il secondo scenario.
2. La differenza nei costi delle due terapie CAR-T è emersa anche in fase di conservazione, in quanto tisagenlecleucel necessita un processo di crio-conservazione che è a carico della struttura, con costi di prelievo e consegna, invece, a carico del produttore. Tale processo prevede che dopo il prelievo di linfociti, la sacca venga portata al centro trasfusionale e quindi congelata.

3. La somministrazione di cellule CAR-T richiede il ricovero ospedaliero del paziente. La valorizzazione ha considerato il costo del ricovero giornaliero pari a 1.875 euro, per una degenza pari in media a 15 giorni (analizzando i dati raccolti, in linea con evidenze della letteratura), per la gestione del monitoraggio del paziente infuso con CAR-T.

La Tabella 6 mostra l'assorbimento di risorse economiche correlate alla somministrazione di CAR-T.

Tabella 6. Assorbimento risorse processo CAR-T

	<b>Scenario medio [€]</b>
Procedure e controlli per crio-conservazione	€ 361,00
Trattamento CAR-T <i>[costo struttura ospedaliera, con meccanismo payment at results]</i>	€ 249.167,34
Trattamento CAR-T <i>[prezzo ex-factory con sconto 5%;5%]</i>	€ 321.154,63
PET <i>[da Nomenclatore tariffario Regione Lombardia]</i>	€ 1.081,86
Chemioterapia linfodepletiva <i>[Terapia considerata Flu-Cy]</i>	€ 650,58
Prelievo linfociti + Infusione CAR-T+ Osservazione in degenza <i>[considerando valori medi di degenza del Trapianto Allogeneico per 14-15 gg – 1.875 €/gg]</i>	€ 27.185,91
Neurotossicità e tossicità da rilascio delle citochine e uso Tocilizumab <i>[da % letteratura e mappatura processi vedi Tabella 7]</i>	€ 41.580,50
<b>Totale con meccanismo <i>payment at results</i></b>	<b>€ 320.027,19</b>
<b>Totale senza meccanismo <i>payment at results</i></b>	<b>€ 392.014,48</b>
<b>Totale costo di gestione del paziente CAR-T senza terapia farmacologica</b>	<b>€ 70.859,85</b>

La Tabella 7 mostra uno spaccato della valorizzazione economica degli eventi avversi correlati alla somministrazione di CAR-T e già contemplati all'interno della Tabella sopra illustrata, con riferimento a neurotossicità, sindrome da rilascio delle citochine (CRS), eventi avversi di natura ematologica e assunzione di Tocilizumab (con una valorizzazione economica del farmaco in riferimento pari a 1.0342,40 euro (+IVA 10%). In linea generale, si riscontra come l'assorbimento di risorse economiche correlate alla gestione e alla risoluzione degli eventi avversi correlati a CAR-T ammonti mediamente a circa 41.580,50 €.

Tabella 7. Valorizzazione economica degli eventi avversi correlati a CAR-T

	<b>Valorizzazione economica del singolo evento [€]</b>	<b>Valorizzazione economica dell'evento ponderato per il tasso minimo di occorrenza dello stesso</b>	<b>Valorizzazione economica dell'evento ponderato per il tasso massimo di occorrenza dello stesso</b>
CRS (piressia, ipotensione, tachicardia, danno renale, infarto del miocardio, acidosi metabolica, iponatriemia, dispnea e infezione)	€ 14.669,87	€ 8.508,52	€ 13.642,98
NEUROTOSSICITÀ (mal di testa, ipossia, encefalopatia, tremore, agitazione, afasia, delirio, vertigini, irrequietezza, allucinazioni, nausea, vomito, costipazione, stato confusionale)	€ 8.388,40	€ 1.677,68	€ 5.368,58
EVENTI AVVERSI EMATOLOGICI (anemia, trombocitopenia, diminuzione neutrofili, diminuzione piastrine, aumento ALT, diminuzione linfociti)	€ 23.625,51	€ 23.625,51	€ 23.625,51
USO TOCILIZUMAB	€ 11.376,64	€ 1.820,26	€ 4.891,96
<b>Totale</b>		<b>€ 35.631,98</b>	<b>€ 47.529,02</b>
<b>Valore medio</b>		<b>€ 41.580,50</b>	

Sulla scorta di quanto sopra, la Tabella 8 riporta sinteticamente una sintesi della valorizzazione economica media dei percorsi.

Tabella 8. Sintesi dei percorsi previamente mappati

<b>Assorbimento risorse</b>	
CAR-T con meccanismo <i>payment at results</i>	€ 320.027,19
CAR-T senza meccanismo <i>payment at results</i>	€ 392.014,48
Gestione paziente CAR-T (senza considerare costo trattamento farmacologico CAR-T)	€ 70.859,85
Best Supportive Care	€ 29.558,41

A seguito della valorizzazione economica dei percorsi, si presentano i risultati derivanti dall'analisi di impatto sul *budget*, con un orizzonte temporale di 36 mesi, assumendo una prospettiva nazionale.

In prima istanza, si è calcolata la popolazione *target*, partendo dall'incidenza del DLBCL pari a 4,8 casi ogni 100.000 abitanti, ammontando a 2.394,48 casi in Italia, considerando la popolazione maggiore di 18 anni (ISTAT, 2020). Secondo le Linee Guida sui Linfomi 2018 dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), si stima che i pazienti *non responder* alla prima linea di trattamento siano circa il 30%, dei quali sempre il 30% risulta essere refrattario alla terapia. Il 10% dei *responder* alla prima linea risultano recidivi entro 2 anni, per i quali (N=217) si prevede una seconda linea di trattamento, qualora le condizioni di salute lo dovessero permettere.

La popolazione *target* eleggibile al trattamento CAR-T è quindi pari a 220 individui di età superiore a 18 anni e 202 individui di età superiore a 26 anni per il primo anno di trattamento, mentre 215 individui di età superiore a 18 anni e 201 individui di età superiore a 26 anni per il secondo anno di trattamento, e infine 214 individui di età superiore ai 18 anni e 200 individui di età superiore ai 26 anni per il terzo anno di trattamento.

La Tabella 9 mostra come, in linea generale, l'introduzione di CAR-T comporterebbe un aumento complessivo dei costi, considerando la spesa relativa alla terapia CAR-T

(sia introducendo il meccanismo *payment at results* per il primo anno dopo l'infusione e introduzione del tasso di efficacia, dalle evidenze della letteratura, nella valutazione, sia nell'ipotesi di eliminazione, come avvenuto nel 2023, di questo meccanismo del *payment at results*). Tuttavia, anche escludendo il costo diretto correlato alla terapia CAR-T, l'introduzione del percorso CAR-T genererebbe un aumento complessivo dei costi che varia dal 17% al 27%, strettamente dipendente dalla popolazione *target*.

Tabella 9. Analisi di impatto sul *budget*.

	Scenario	BIA, con l'inclusione del costo della terapia CAR-T (con meccanismo <i>payment at results</i> )		BIA, con l'inclusione del costo della terapia CAR-T (senza meccanismo <i>payment at results</i> )		BIA, al netto del costo della terapia CAR-T	
		Costi totale	Differenza (%)	Costi totale	Differenza (%)	Costi totale	Differenza (%)
Primo anno	Scenario Basale	€ 12.473.647,21		€ 12.473.647,21		€ 12.473.647,21	
	Scenario innovativo 1, considerando i pazienti con età superiore a 18 anni	€ 70.729.998,74	467,04%	€ 86.567.201,60	594,00%	€ 15.913.183,00	27,57%
	Scenario innovativo 2, considerando i pazienti con età superiore a 26 anni	€ 64.942.998,84	420,64%	€ 79.484.430,56	537,22%	€ 14.611.195,30	17,14%
	Scenario Basale	€ 12.296.296,77		€ 12.296.296,77		€ 12.296.296,77	
Secondo Anno	Scenario innovativo 1, considerando i pazienti con età superiore a 18 anni	€ 69.122.498,76	462,14%	€ 84.599.765,20	588,01%	€ 15.551.519,75	26,47%
	Scenario innovativo 2, considerando i pazienti con età superiore a 26 anni	€ 64.621.498,84	425,54%	€ 79.090.943,28	543,21%	€ 14.538.862,65	18,24%

	Scenario	BIA, con l'inclusione del costo della terapia CAR-T (con meccanismo <i>payment at results</i> )		BIA, con l'inclusione del costo della terapia CAR-T (senza meccanismo <i>payment at results</i> )		BIA, al netto del costo della terapia CAR-T	
		Costi totale	Differenza (%)	Costi totale	Differenza (%)	Costi totale	Differenza (%)
Terzo Anno	Scenario Basale	€ 12.237.179,96		€ 12.237.179,96		€ 12.237.179,96	
	Scenario innovativo 1, considerando i pazienti con età superiore a 18 anni	€ 68.800.998,77	462,23%	€ 84.206.277,92	588,12%	€ 15.479.187,10	26,49%
	Scenario innovativo 2, considerando i pazienti con età superiore a 26 anni	€ 64.299.998,85	425,45%	€ 78.697.456,00	543,10%	€ 14.466.530,00	18,22%
	Scenario Basale	€ 37.007.123,94		€ 37.007.123,94		€ 37.007.123,94	
Totale	Scenario innovativo 1, considerando i pazienti con età superiore a 18 anni	€ 208.653.496,27	463,82%	€ 255.373.244,72	590,07%	€ 46.943.889,85	26,85%
	Scenario innovativo 2, considerando i pazienti con età superiore a 26 anni	€ 193.864.496,53	423,86%	€ 237.272.829,84	541,15%	€ 43.616.587,95	17,86%
	Scenario Basale	€ 37.007.123,94		€ 37.007.123,94		€ 37.007.123,94	
	Scenario Basale	€ 37.007.123,94		€ 37.007.123,94		€ 37.007.123,94	

### 3.3. Impatto organizzativo CAR-T

Oltre alla definizione dell'impatto economico, diventa fondamentale prendere in considerazione una serie di fattori legati all'impatto organizzativo derivante dall'introduzione di CAR-T. Una struttura sanitaria che intende implementare la procedura CAR-T deve ottenere le necessarie autorizzazioni, come la certificazione da parte del centro nazionale trapianti conformemente alle normative UE e

l'accreditamento JACIE per il trapianto allogenico, una certificazione riconosciuta a livello internazionale che verifica l'adeguatezza del centro per svolgere tale procedura.

Questo include avere un'unità clinica, di raccolta e di processazione, oltre alla disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione, oltre alla presenza di un *team* multidisciplinare preparato per la gestione clinica del paziente e delle eventuali complicanze. Dal punto di vista economico, gli aspetti di gestione medica del paziente prevedono già il fatto di avere una struttura che contempa tutte queste possibili problematiche.

Nel caso in cui si dovesse introdurre la tecnologia innovativa CAR-T si renderebbero necessarie alcune spese da sostenere per un'efficace implementazione e utilizzo della stessa, ovviamente il tutto monitorando la curva di apprendimento legata all'introduzione di una nuova tecnologia sicuramente *disruptive* nel panorama della modifica dei percorsi di trattamento e cura dei pazienti. Vi è un consenso unanime sulla necessità di formare il personale coinvolto nell'uso della tecnologia CAR-T e di tenere riunioni per stabilire i processi derivanti dall'introduzione di questa tecnologia e il coordinamento degli stessi.

Alcuni rispondenti hanno sottolineato l'esigenza di aggiungere un letto di terapia intensiva supplementare, completo dei dispositivi necessari per monitorare il paziente in caso di eventi avversi, implicando anche l'aggiunta di un'unità infermieristica supplementare.

Sulla scorta di quanto sopra, la Tabella 10 riporta una stima dei costi di queste attività in termini organizzativi e di adeguamento strutturale per un'unità operativa di ematologia di medie dimensioni, con circa 2 farmacisti, 8 medici e 12 infermieri coinvolti nel processo di cambiamento organizzativo interno.

La presenza di due scenari così diversi deriva dal fatto che lo scenario minimo copre le necessità base per la gestione del paziente, permettendo al personale di affrontare emergenze e la gestione quotidiana a breve termine, entro 12 mesi dall'introduzione di CAR-T. Lo scenario massimo, invece, include la formazione aggiuntiva e gli adeguamenti strutturali necessari a medio e lungo termine, mirando a una situazione ottimale sia per il paziente sia per la struttura, che richiede tempo per adattarsi alla curva di apprendimento organizzativa.

Tabella 10. Stima impatto organizzativo dettato dall'introduzione di CAR-T.

Voce di costo	N. Unità Min	N. Unità Max	Tipologia	H min	h max	euro/h	euro/unità	Scenario min	Scenario max
Personale aggiuntivo	0	1	Infermieri				€ 39.398,40	€ -	€ 39.398,40
Formazione	20	25	Dirigenti medici	6	10	€ 39,60		€ 4.752,00	€ 9.900,00
	20	25	Infermieri	6	10	€ 21,60		€ 2.592,00	€ 5.400,00
	2	2	Farmacisti	6	10	€ 34,20		€ 410,4	€ 410,4
	2	4	Tecnici di laboratorio	6	10	€ 21,60		€ 259,20	€ 864,00
	2	4	Biologi	6	10	€ 21,60		€ 259,20	€ 864,00
Riunioni	20	25	Dirigenti medici	4	24	€ 39,60		€ 3.168,00	€ 23.760,00
	20	25	Infermieri	4	24	€ 21,60		€ 1.728,00	€ 12.960,00
	2	2	Farmacisti	4	24	€ 34,2		€ 273,60	€ 1641,6
	2	4	Tecnici di laboratorio	2	4	€ 21,60		€ 86,40	€ 345,60
	2	4	Biologi	2	4	€ 21,60		€ 86,40	€ 345,60
per comuni cazione	3	4	Dirigenti medici	1	2	€ 39,60		€ 118,80	€ 316,80
	2	4	Infermieri	1	2	€ 21,60		€ 43,20	€ 172,80
Acquisto nuovi arredi	0	1	Letto				€ 296,00	€ -	€ 296,00
Acquisto nuovi macchinari	1	3	Monitor monitoraggio parametri				€ 2.091,43	€ 2.091,43	€ 6.274,29
<b>Totale</b>								<b>€ 15.868,63</b>	<b>€ 102.949,49</b>

## 4. Conclusioni

La cura dei pazienti refrattari affetti da DLBCL rappresenta un campo di grande interesse nell'ambito dell'ematologia, vista la gravità della prognosi associata. Di conseguenza, qualsiasi terapia capace di migliorare gli esiti clinici diventa cruciale per il percorso terapeutico dei pazienti. Proprio sulla scorta di questa considerazione, si è reso essenziale valutare, in ottica multidimensionale, gli impatti correlati all'introduzione di CAR-T, terapia avanzata e costosa, che genera un incremento sostanziale dei costi per paziente e una pressione economica aggiuntiva sugli ospedali.

I dati emersi dall'attività di ricerca svolta assumono particolare importanza sia dal punto di vista economico sia organizzativo, riguardo alla terapia e alla gestione dei pazienti con DLBCL, offrendo una valutazione dei costi a livello nazionale, assumendo una doppia prospettiva: quella della struttura deputata all'erogazione di BSC o CAR-T, nonché quella del SSN. Queste informazioni forniscono un supporto informativo essenziale e un valore aggiunto considerevole per i *decision maker*, delineando l'impatto economico specifico di questa condizione sanitaria. Ciò consente di pianificare adeguatamente le risorse disponibili per le diverse opzioni di trattamento.

Da un punto di vista esclusivamente economico, l'analisi dei costi associati al trattamento con CAR-T è coerente se confrontata con i dati provenienti dalla letteratura riguardante paesi europei quali Francia, Germania, Spagna, Italia, Regno Unito e Paesi Bassi (Heine *et al.*, 2021; Kron *et al.*, 2021; Raimond *et al.*, 2021). Si è notata una discrepanza nei costi associati ai trattamenti pre e post CAR-T, che ammontano a 50.359 euro per paziente, rispetto ai 70.859,85 euro stimati nell'attività presentata in queste pagine. Questa variazione può derivare dall'inclusione degli eventi avversi e della relativa valutazione economica. Ulteriori differenze sono state osservate nel costo assegnato al trattamento CAR-T, che oscilla tra 307.200 e 350.000 euro, a fronte dei 249.167,34 euro (con meccanismo *payment at results*) oppure 321.154,63 euro (senza meccanismo *payment at results*) previsti nell'attività di ricerca condotta.

Per quanto attiene la corretta presa in carico dei pazienti trattati e l'adeguatezza economica e organizzativa del loro percorso, si denota come di rilievo lo sviluppo di uno specifico percorso per i pazienti trattati con CAR-T al momento della loro dimissione dall'ospedale, al fine di gestire nella maniera ottimale possibile gli eventi avversi che richiedono un'attenzione ambulatoriale soprattutto per la prevenzione delle

infezioni. Pertanto, sarebbe necessario predisporre degli appuntamenti ambulatoriali dedicati, influenzando così la capacità operativa delle unità organizzative coinvolte.

Di conseguenza, considerando queste osservazioni, si suggerisce una revisione delle condizioni di contrattazione del farmaco e delle politiche di rimborso per le terapie CAR-T, con l'obiettivo di fornire un rimborso equo agli ospedali che implementano questo trattamento innovativo, fronteggiando rischi significativi associati alla gestione immediata di eventuali eventi avversi. Questa prospettiva trova conferma nello studio di Kron e colleghi (2021), che hanno esaminato l'aspetto economico e organizzativo del trattamento CAR-T in Germania, evidenziando come il modello di rimborso attuale non sia adeguato a coprire gli alti costi del farmaco e gli investimenti necessari per il personale e le infrastrutture.

Sebbene l'argomento trattato sia di grande rilevanza, l'analisi condotta presenta delle limitazioni, tra cui, principalmente, la possibilità di applicare i risultati a contesti diversi da quello italiano, luogo in cui è stata svolta la ricerca: difatti, l'analisi economica del trattamento CAR-T ha dovuto fare affidamento in larga parte al giudizio degli esperti del settore, data la scarsità di dati clinici disponibili, situazione che si riscontra comunemente anche in altri studi (Petrou, 2019).

In definitiva, si considera che i dati emersi da questa analisi offrano un contributo di rilievo, colmando un vuoto di conoscenza significativo relativo alla valutazione dell'impatto economico e organizzativo concreto della terapia CAR-T nella pratica clinica.

In prima istanza, l'attività offre nuove evidenze di natura economico-organizzativa in grado di supportare i *decision-maker*, a livello ospedaliero e istituzionale (regionale o nazionale) nell'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse, soprattutto alla luce della necessità sempre maggiore di utilizzare metodologie rigorose utili per la valutazione di nuove terapie, nonché di assumere una prospettiva olistica del fenomeno indagato e non considerando solo il costo di acquisizione delle opzioni terapeutiche, come già presenti in letteratura (Borgert, 2021; Lin *et al.*, 2019), ma l'intero percorso clinico e i relativi eventi avversi.

Inoltre, i risultati presentati potrebbero stimolare un dibattito sulla definizione di una tariffa di rimborso adeguata ossia in grado di coprire l'intero costo direttamente sostenuto dagli ospedali.

Non da ultimo è da considerare come l'attività di ricerca abbia indagato anche l'impatto organizzativo derivante dall'introduzione di CAR-T: i risultati forniti possono dare preziose indicazioni per decidere se investire nell'erogazione del trattamento o inviare il paziente che necessita di terapia a un'altra regione. Questo tema sta acquisendo rilevanza strategica in quanto il Servizio Sanitario Nazionale è carente in termini di indicazioni specifiche da parte delle autorità regionali e nazionali per le infrastrutture necessarie e investimenti organizzativi, lasciando che i centri CAR-T, da soli, si facciano carico dei costi di investimento propri.

In conclusione, i temi presentati (in particolare, quello economico e organizzativo) stanno acquisendo rilevanza strategica alla luce del recente Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), in cui la Sanità è uno dei principali componenti.

In particolare, il PNRR è teso a sviluppare interventi specifici in grado di valorizzare competenze e capitale umano, nonché investimenti per il digitale, le strutture e le risorse tecnologiche, favorendo così il rinnovamento e l'ammodernamento delle esistenti strutture sanitarie. In quest'ottica, si potrebbero potenziare i reparti di terapia intensiva e semi-intensiva ai fini di una corretta gestione dei pazienti DLBCL idonei alla terapia CAR-T.

## **Ringraziamenti**

Gli autori del presente research report vorrebbero sentitamente ringraziare tutti i professionisti coinvolti nello studio in oggetto, per la costante e proficua collaborazione, nonché per il prezioso supporto e per l'indispensabile sostegno metodologico e tecnico sempre forniti.

Tali elementi sono stati assicurati al gruppo di lavoro, offrendo con indiscutibile disponibilità, parte del loro tempo e della loro expertise, e contribuendo alla fattiva realizzazione e alla buona riuscita dell'attività di ricerca.

Luisa Alberti - Assessorato Igiene, Sanità e Assistenza Sociale della Regione Sardegna

Roberto Cairoli - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Marco Esposti - ASST Lodi, Lodi

Vito Ladisa - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Maurizio Marcias - S.C. Farmaceutico Territoriale, ASL Cagliari

Eleonora Melis - ARES Sardegna, Cagliari

Maria Franca Mulas - Policlinico Tor Vergata, Roma

Stefania Onnis – ASL 8, Cagliari

Alessandro Rambaldi – ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Emanuela Omodeo Salè - IEO Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Simona Sammassimo - IEO Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Vittorio Satta - ARES Sardegna, Cagliari

Pier Luigi Zinzani - Istituto di Ematologia «L. e A. Seràgnoli», IRCCS AOU di Bologna,  
Policlinico di S. Orsola, Bologna

## Bibliografia

- AIFA (2019). AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T. Comunicato stampa n. 583, disponibile su <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t>
- AIOM (2018). Linee Guida Linfomi. Disponibile su: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018\\_LG\\_AIOM\\_Linfomi.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Linfomi.pdf)
- Arcari, A., Chiappella, A., Spina, M., Zanlari, L., Bernuzzi, P., Valenti, V., Tani, M., Marasca, R., Cabras, M.G., Zambello, R., *et al.* (2016). Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: An Italian retrospective multicenter study. *Leuk Lymphoma*, 57, 1823–1830.
- Aucella, F. (2007). La valutazione delle tecnologie in sanità. *Giornale italiano di nefrologia*, 24 (Suppl. S40):S3-15.
- Barton, S., Hawkes, E.A., Cunningham, D., Peckitt, C., Chua, S.; Wotherspoon, A., Attygalle, A., Horwich, A., Potter, M., Ethell, M., *et al.* (2015). Rituximab, Gemcitabine, Cisplatin and Methylprednisolone (R-GEM-P) is an effective regimen in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.*, 94, 219–226.
- Borgert, R. (2021). Improving outcomes and mitigating costs associated with CAR T-cell therapy. *Am. J. Manag. Care*, 27 (Suppl. 13), S253–S261.
- Chavez, J.C., Bachmeier, C., Kharfan-Dabaja, M.A. (2019). CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: Clinical trial results of available products. *Ther. Adv. Hematol.*, 10, 2040620719841581.
- Crump, M., Neelapu, S.S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B.K., Hay, A., Cerhan, J.R., Zhu, L. *et al.* (2017). Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130, 1800–1808.
- Freedman, A., Friedberg, J. (2022). Patient Education: Diffuse Large B Cell Lymphoma in Adults (Beyond the Basics); Mac Master University: Hamilton, ON, Canada.
- Heine, R., Thielen, F.W., Koopmanschap, M., Kersten, M.J., Einsele, H., Jaeger, U., Sonneveld, P., Sierra, J., Smand, C., Uyl-de Groot, C.A. (2021). Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Haematological Cancers: Present and Future. *Hemasphere*, 5, e524.
- Jadad, A.R., Moore, R.A., Carrol, D., Jenkinson, C., Reynolds, D.J., Gavaghan, D.J., McQuay, H.J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Control. Clin. Trials*, 17, 1–12.
- Kockenderfer, J., Dudley, M.E., Kassim, S.H., Somerville, R.P.T., Carpenter, R.O., Stetler-Stevenson, M., Yang, J.C., Phan, G.Q., Hughes, M.S., Sherry, R.M., *et al.* (2015). Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *J. Clin. Oncol.*, 33, 540–549.
- Kron, F., Franz, J., Kron, A., Hallek, M. (2021). Ökonomie und Management bei der CAR-T-Zell-Therapie: Status quo und Ausblick [Economics and management of CAR T-cell therapy: Status quo and future perspectives]. *Internist*, 62, 620–626.
- Lin, J.K., Muffly, L.S., Spinner, M.A., Barnes, J.I., Owens, D.K., Goldhaber-Fiebert, J.D. (2019). Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 37, 2105–2119
- Locke, F.L., Neelapu, S.S., Bartlett, N.L., Siddiqi, T., Chavez, J.C., Hosing, C.M., Ghobadi, A., Budde, L.E., Bot, A., Rossi, J.M., *et al.* (2017). Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol. Ther.*, 25, 285–295.

- Mauskopf, J.A., Sullivan, S.D., Annemans, L., Caro, J., Mullins, C.D., Nuijten, M., Orlewska, E., Watkins, J., Trueman, P. (2007). Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good re-search practices--budget impact analysis. *Value in Health*, 10(5), 336-347.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., *et al.* (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 151:264–9
- Neelapu, S.S., Locke, F.L., Bartlett, N.L., Lekakis, L.J., Miklos, D.B., Jacobson, C.A., Braunschweig, I., Oluwole, O.O., Siddiqi, T., Lin, Y., *et al.* (2017). Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 377, 2531–2544
- Petrou, P. (2019). Is it a Chimera? A systematic review of the economic evaluations of CAR-T cell therapy. *Expert Rev. Pharm. Outcomes Res.*, 19, 529–536
- Raimond, V., Kaltenbach, E., Adam, C., Lazzarotto, S., Le Galès, C., Perrier, L., Wittwer, J. (2021). Challenges raised by the economic evaluation of CAR-T-cell therapies. The review by the French National Authority for Health. *Bull. Cancer*, 108, 1162–1169
- Sarkozy, C., Sehn, L.H. (2018). Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 31, 209–216.
- Susanibar-Adaniya, S., Barta, S.K. (2021). Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am. J. Hematol.*, 96, 617–629.
- Vagnoni E., Potena G. (2003)., L'activity based costing in sanità: il caso dell'ossigeno-terapia, *Mecosan*, 47, 149-161.





