

*Patient Journey e
Real World Effectiveness*

nel Paziente con Patologia Rara:
il caso della Leucemia Mieloide Cronica

PharmaRare
Focus

Federico II University Press



fedOA Press



Phármakon

12



*Patient Journey e
Real World Effectiveness*

nel Paziente con Patologia Rara:
il caso della Leucemia Mieloide Cronica

PharmaRare
Focus

Federico II University Press



fedOA Press

Pharmakon: Patient Journey e Real World Effectiveness nel paziente con patologia rara: il caso della Leucemia Mieloide Cronica / Sara Mucherino, Roberto Colonna, Enrica Menditto, Valentina Orlando. – Napoli: FedOAPress, 2026. – 61 p.; 21 cm. – (Phármakon; 12)

Accesso alla versione elettronica:
<http://www.fedoabooks.unina.it>

ISBN: 978-88-6887-426-1

DOI: 10.6093/978-88-6887-426-1

prof. Tamás Ágh (Syreon Research Institute, Mexikoi, Budapest, HU), prof. Marco Biondi (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof.ssa Cairiona Cahir (Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, IRL), prof.ssa Claudia Conte (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof. Giuseppe De Rosa (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof. Antonio Gimeno-Miguel (Health Sciences Institute, IIS Aragón, Zaragoza), prof. Paolo Grieco (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof. Przemysław Kardas (Medication Adherence Research Centre, Medical University of Lodz, Lodz, PL), prof.ssa Luciana Marinelli (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof.ssa Enrica Menditto (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof.ssa Agnese Miro (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof.ssa Valentina Orlando (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof.ssa Alexandra Prados Torres (EpiChron Research Group, Aragon Health Sciences Institute, IIS Aragón, Zaragoza); prof.ssa Fabiana Quaglia (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof. Antonio Randazzo (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof.ssa Antonia Sacchi (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), prof.ssa Francesca Ungaro (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli).

Questo volume è stato realizzato nell'ambito dei seguenti progetti:

Progetto Pharma Rare – FESR 2021/2027 Regione Campania (CUP E63C25000210002).

Progetto We-Care – MUR PRIN 2022 (CUP 2022YCMF4)

© 2026 FedOAPress – Federico II University Press II

Università degli Studi di Napoli Federico II
Centro di Ateneo per le Biblioteche “Roberto Pettorino” Piazza Bellini 59-60
80138 Napoli, Italy
<http://www.fedoapress.unina.it/>

Published in Italy

Gli E-Book di FedOAPress sono pubblicati con licenza Creative Commons Attribution 4.0 International

AUTORI

Sara Mucherino

Ricercatore del Dipartimento di Farmacia e del CIRFF,
Università degli Studi di Napoli Federico II

Roberto Colonna

Amministrativo del CIRFF,
Università degli Studi di Napoli Federico II

Enrica Menditto

Professore associato del Dipartimento di Farmacia e del CIRFF,
Università degli Studi di Napoli Federico II

Valentina Orlando

Professore associato del Dipartimento di Farmacia e Direttore del CIRFF,
Università degli Studi di Napoli Federico II

Indice

PREFAZIONE	8
Scenario di riferimento	9
Il Patient Journey nelle malattie rare: il caso della LMC	10
Outcome clinici nella LMC: banche dati cliniche e amministrative ...	16
Terapia farmacologica e outcome clinici nella LMC	20
Il Patient Journey dei pazienti con LMC in Italia	24
Pattern di utilizzo dei farmaci nella LMC	27
Metodologia	28
Fonte dei dati e disegno dello studio	29
Criteri di selezione e popolazione in studio	30
Indicatori utilizzati	31
Risultati	33
Incidenza e prevalenza della LMC	34
Stratificazione per genere ed età nella LMC	41
Pattern di utilizzo dei farmaci TKI nella LMC	43
Switch della terapia nella LMC	45
Interruzione del trattamento nella LMC	48
Predittori del rischio di interruzione del trattamento nella LMC	54
Riavvio del trattamento nella LMC	56
Conclusioni	59
Bibliografia	61

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

Abbreviazione	Descrizione
AIC	Autorizzazione all'immissione in commercio
AP	Fase accelerata
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region-Abelson
BCR::ABL1	Gene/proteina di fusione BCR::ABL1
BID	Bis in die / Due volte al giorno
BP	Fase blastica
CBC	Emocromo completo
CCyR	Risposta citogenetica completa
CCI	Indice di comorbidità di Charlson
CP	Fase cronica
DS	Deviazione standard
ECG	Elettrocardiogramma
ELTS	EUTOS Long-Term Survival score
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCT	Comprese rivestite con film
GI	Gastrointestinale
HR	Hazard ratio
IC	Intervallo di confidenza
K	Chinasi
LMC	Leucemia mieloide cronica
MMR	Risposta molecolare maggiore
MR4	Risposta molecolare profonda con BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$
MR4,5	Risposta molecolare profonda con BCR-ABL1 $\leq 0,0032\%$
OD	Once daily / Una volta al giorno
OS	Sopravvivenza globale
Ph+	Cromosoma Philadelphia positivo
PHT	Prontuario ospedale territorio
PT	Piano terapeutico
QT/QTc	Intervallo QT, corretto
R/I	Resistente/intollerante
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto
STAMP	Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket
TFR	Treatment-free remission / remissione senza trattamento
TK / TKI	Tirosin-chinasi / inibitore della tirosin-chinasi

PREFAZIONE

Non tutti i dati sono evidenze. L'era dei Big Data ha trasformato la disponibilità di informazioni sanitarie senza trasformarne, nella stessa misura, la capacità conoscitiva. Ciò è ancor più vero per le patologie rare: la bassa numerosità dei casi e la necessità di percorsi di cura specialistici e continuativi le rendono particolarmente rilevanti per riflettere sul rapporto tra innovazione terapeutica, appropriatezza d'uso dei medicinali ed evidenze nel mondo reale. In questo quadro si colloca la leucemia mieloide cronica (LMC), neoplasia ematologica rara che, negli ultimi due decenni, ha profondamente modificato la propria storia clinica grazie all'introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi.

Il presente volume nasce dall'esigenza di comprendere come studiare in modo più efficace il percorso dei pazienti con patologie oncologiche rare e come produrre evidenze realmente utili per la governance sanitaria. In questo ambito, né i soli dati clinici né i soli dati amministrativi sono sufficienti a restituire una lettura completa del fenomeno. Le neoplasie rare richiedono infatti una capacità di osservazione che sia al tempo stesso ampia, continuativa e clinicamente interpretabile.

I database amministrativi rappresentano uno strumento di grande valore per i decisori, perché consentono di osservare popolazioni ampie, seguire i pazienti nel lungo periodo e ricostruire pattern di trattamento e traiettorie longitudinali difficilmente rilevabili in contesti più circoscritti. Tuttavia, tali evidenze non possono essere interpretate pienamente senza il supporto dei database clinici, che forniscono informazioni essenziali sulla malattia, sulla risposta terapeutica e sul contesto in cui i cambiamenti di trattamento si verificano. Per rafforzare il monitoraggio delle patologie rare e oncologiche, la governance sanitaria deve quindi basarsi su modelli di analisi capaci di integrare dati amministrativi e dati clinici. Solo attraverso questa integrazione è possibile trasformare i dati in uno strumento realmente utile per comprendere il *patient journey*, interpretare correttamente gli eventi terapeutici osservati nella pratica clinica e sostenere scelte più informate in termini di programmazione, appropriatezza e organizzazione dei percorsi di cura.

Scenario di riferimento

Il Patient Journey nelle malattie rare: il caso della Leucemia mieloide cronica (LMC)

La leucemia mieloide cronica (LMC) rappresenta un paradigma della terapia oncologica mirata, orale e a lungo termine. Allo stesso tempo, la LMC può essere inquadrata nel contesto delle malattie rare e, più precisamente, dei tumori rari. In Europa, infatti, un tumore è definito raro quando presenta un'incidenza inferiore a 6 casi per 100.000 abitanti per anno. La LMC rientra pienamente in questa definizione, ed è inquadrata come un raro tumore del sangue con un'incidenza annuale stimata a livello nazionale pari a circa 1–1,5. Negli ultimi due decenni, gli inibitori della tirosin-chinasi BCR::ABL1 (TKI) hanno trasformato la LMC da malattia rara a prognosi infausta a condizione cronica per la maggior parte dei pazienti, con risposte durature e una sopravvivenza a lungo termine documentate nei trial clinici registrativi e nei relativi follow-up prolungati. Proprio questa evoluzione rende la LMC particolarmente interessante anche nel campo delle malattie rare, in quanto, pur essendo una neoplasia a bassa incidenza, richiede un follow-up prolungato, un monitoraggio specialistico continuo e un'organizzazione assistenziale capace di integrare diagnosi molecolare, appropriatezza prescrittiva, valutazione della risposta e gestione degli eventi avversi. In questo senso, la LMC costituisce un modello esemplare per studiare il *patient journey* nelle malattie rare, dove la bassa frequenza dei casi si associa alla necessità di percorsi altamente specializzati, continuità assistenziale e raccolta sistematica di dati clinici e amministrativi.

L'inquadramento della LMC come tumore raro è rilevante anche dal punto di vista metodologico. Nelle malattie rare, infatti, la possibilità di disporre di dati longitudinali completi e rappresentativi è spesso più limitata rispetto alle patologie ad alta prevalenza. Per questo motivo, lo studio del *patient journey* nella LMC offre un'opportunità concreta per valutare come le diverse fonti informative, in particolare banche dati amministrative e banche dati cliniche, possano contribuire, in modo complementare, alla comprensione del percorso assistenziale reale del paziente.

Tuttavia, una gestione ottimale della LMC richiede informazioni cliniche che, di norma, non sono disponibili nelle fonti amministrative correntemente raccolte. Le raccomandazioni internazionali si basano infatti su una valutazione strutturata della risposta e su un monitoraggio ravvicinato, che include la quantificazione seriale dei trascritti di BCR::ABL1, come la risposta molecolare maggiore e le risposte molecolari più profonde, oltre a controlli programmati nel tempo. Questi esiti orientano decisioni terapeutiche rilevanti, come l'aggiustamento della dose, lo switch terapeutico e le strategie di interruzione della terapia.

Le evidenze real-world sono sempre più necessarie per comprendere come i TKI vengano utilizzati al di fuori dei trial clinici e come i pattern di utilizzo si associno agli esiti nella pratica assistenziale. I database amministrativi sanitari sono particolarmente adatti agli studi di *drug utilization*, poiché consentono di tracciare prescrizioni o dispensazioni, esposizione longitudinale al trattamento, gap terapeutici, pattern di switch e indicatori indiretti di persistenza e aderenza terapeutica. Allo stesso tempo, però, essi non includono generalmente variabili cliniche fondamentali in oncologia ed ematologia, quali la fase di malattia, la stratificazione del rischio, la dinamica della risposta molecolare, i parametri di laboratorio e le motivazioni cliniche alla base delle decisioni terapeutiche. Questo rappresenta un limite strutturale nell'interpretazione dei risultati basati sull'utilizzo dei medicinali nella LMC, dove una scarsa aderenza o una interruzione precoce possono assumere significati clinici differenti a seconda dello stato di risposta e della tossicità.

Per questo motivo, è necessario un approccio integrato. I database clinici e i registri possono fornire variabili dettagliate relative alla malattia e alla risposta terapeutica, mentre i database amministrativi consentono di ricostruire, su scala di popolazione, i percorsi longitudinali di utilizzo dei medicinali. L'integrazione tra queste fonti complementari è sempre più riconosciuta come un'esigenza metodologica per rafforzare la produzione di evidenze real-world in oncologia e ridurre i *bias* dovuti all'assenza di un adeguato contesto clinico.

Terapia farmacologica della Leucemia mieloide cronica

Il trattamento farmacologico della leucemia mieloide cronica si basa oggi principalmente sull'impiego di terapie mirate che hanno profondamente modificato la gestione clinica della malattia. L'introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi ha infatti migliorato in modo sostanziale la prognosi dei pazienti, ampliando nel tempo le opzioni terapeutiche disponibili e rendendo più articolata la scelta del trattamento in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente e della malattia.

La **Tabella 1** riassume le principali caratteristiche regolatorie degli Inibitori della tirosin-chinasi BCR-ABL utilizzati per il trattamento della leucemia mieloide cronica. A questa classe terapeutica, appartiene l'imatinib, TKI di prima generazione, seguito dai TKI di seconda generazione, quali dasatinib, nilotinib e bosutinib. Questi medicinali differiscono per selettività chinasi e profilo off-target; tali differenze si riflettono in diverse indicazioni autorizzate, controindicazioni e requisiti di monitoraggio, con possibili implicazioni sui percorsi prescrittivi nella pratica clinica reale.

Nelle linee terapeutiche successive, le opzioni di trattamento comprendono TKI sviluppati per superare resistenza o intolleranza ai trattamenti precedenti. Ponatinib è un TKI di terza generazione attivo contro un ampio spettro di mutazioni ed è pertanto collocato in percorsi terapeutici più complessi. Più recentemente, asciminib ha introdotto una categoria distinta, trattandosi infatti di un inibitore STAMP, ampliando ulteriormente il panorama terapeutico dei TKI.

Tabella 1. Farmaci inibitori tirosin-chinasici (TKI) per il trattamento della LMC.

TKI PRIMA GENERAZIONE					
Principio attivo ATC V	Specialità medicinale (dosaggio/ confezione)	Anno prima AIC	Dosaggio standard nella LMC (adulti)	Dosaggio standard nella LMC (bambini)	N. unità/die (dose standard; basata sul prodotto) (adulti)
Imatinib L01EA01	GLIVEC* 120 CAPS 100 mg	2002	400 mg/die (CP); 600 mg/die (AP)	340 mg/m ² /die (CP/AP), max 800 mg/die	4–6 unit/die (100 mg l'una)
	IMATINIB ACC* 120 FCT 100 mg	2013	400 mg/die (CP); 600 mg/die (AP)	340 mg/m ² /die (CP/AP), max 800 mg/die	4–6 unit/die (100 mg l'una)
	IMATINIB CIPLA* 120 CAPS 100 mg	2016	400 mg/die (CP); 600 mg/die (AP)	340 mg/m ² /die (CP/AP), max 800 mg/die	4–6 unit/die (100 mg l'una)
	IMATINIB HIKMA* 120 FCT 100 mg	2016	400 mg/die (CP); 600 mg/die (AP)	340 mg/m ² /die (CP/AP), max 800 mg/die	4–6 unit/die (100 mg l'una)
	IMATINIB SUN* 120 FCT 100 mg	2015	400 mg/die (CP); 600 mg/die (AP)	340 mg/m ² /die (CP/AP), max 800 mg/die	4–6 unit/die (100 mg l'una)
	IMATINIB TEVA* 120 FCT 100 mg	2013	400 mg/die (CP); 600 mg/die (AP)	340 mg/m ² /die (CP/AP), max 800 mg/die	4–6 unit/die (100 mg l'una)
TKI SECONDA GENERAZIONE					
Dasatinib L01EA02	SPRYCEL* 30 FCT 100 mg	2009	100 mg/die (CP); 140 mg/die (AP)	OD Basato sul peso: 10– <20 kg 40 mg; 20–<30 kg 60 mg; 30–<45 kg 70 mg; ≥45 kg 100 mg	1 unit/die (per 100 mg/die)
	SPRYCEL* 30 FCT 140 mg	2011	100 mg/die (CP); 140 mg/die (AP)	OD Basato sul peso: 10– <20 kg 40 mg; 20–<30 kg 60 mg; 30–<45 kg 70 mg; ≥45 kg 100 mg	1 unit/die (per 140 mg/die)
	SPRYCEL* 30 FCT 80 mg	2011	100 mg/die (CP); 140 mg/die (AP)	OD Basato sul peso: 10– <20 kg 40 mg; 20–<30 kg 60 mg; 30–<45 kg 70 mg; ≥45 kg 100 mg	Non è un'unità standard autonoma per 100/140 mg/die (richiederebbe dosaggi combinati)
	SPRYCEL* 56 FCT 20 mg	2007	100 mg/die (CP); 140 mg/die (AP)	OD Basato sul peso: 10– <20 kg 40 mg; 20–<30 kg 60 mg; 30–<45 kg 70 mg; ≥45 kg 100 mg	5 unit/die (100 mg/die); 7 unit/die (140 mg/die)
	SPRYCEL* 56 FCT 50 mg	2007	100 mg/die (CP); 140 mg/die (AP)	OD Basato sul peso: 10– <20 kg 40 mg; 20–<30 kg 60 mg; 30–<45 kg 70 mg; ≥45 kg 100 mg	2 unit/die (100 mg/die)
	SPRYCEL* 56 FCT 70 mg	2007	100 mg/die (CP); 140 mg/die (AP)	OD Basato sul peso: 10– <20 kg 40 mg; 20–<30 kg 60 mg; 30–<45 kg 70 mg; ≥45 kg 100 mg	2 unit/die (140 mg/die)

TKI SECONDA GENERAZIONE					
Principio attivo ATC V	Specialità medicinale (dosaggio/ confezione)	Anno prima AIC	Dosaggio standard nella LMC (adulti)	Dosaggio standard nella LMC (bambini)	N. unità/die (dose standard; basata sul prodotto) (adulti)
Nilotinib L01EA03	TASIGNA* 112 CAPS 150mg	2011	300 mg BID (CP di nuova diagnosi); 400 mg BID (R/I CP/AP)	230 mg/m ² BID, arrotondato al 50 mg più vicino; dose singola massima 400 mg	4 unit/die (per 300 mg BID con caps da 150 mg)
	TASIGNA* 112 CAPS 200mg	2008	300 mg BID (CP di nuova diagnosi); 400 mg BID (R/I CP/AP)	230 mg/m ² BID, arrotondato al 50 mg più vicino; dose singola massima 400 mg	4 unit/die (per 400 mg BID con caps da 200 mg)
	TASIGNA* 28 CAPS 150 mg	2011	300 mg BID (CP di nuova diagnosi); 400 mg BID (R/I CP/AP)	230 mg/m ² BID, arrotondato al 50 mg più vicino; dose singola massima 400 mg	4 unit/die (per 300 mg BID con caps da 150 mg)
	TASIGNA* 28 CAPS 200 mg	2008	300 mg BID (CP di nuova diagnosi); 400 mg BID (R/I CP/AP)	230 mg/m ² BID, arrotondato al 50 mg più vicino; dose singola massima 400 mg	4 unit/die (per 400 mg BID con caps da 200 mg)
Bosutinib L01EA04	BOSULIF* 28 FCT 100 mg	2013	400 mg OD (CP di nuova diagnosi); 500 mg OD (R/I CP)	300 mg/m ² OD (nuova diagnosi); 400 mg/m ² OD (R/I)	4 unit/die (per 400 mg OD); 5 unit/die (per 500 mg OD)
	BOSULIF* 28 FCT 400 mg	2018	400 mg OD (CP di nuova diagnosi); 500 mg OD (R/I CP)	300 mg/m ² OD (nuova diagnosi); 400 mg/m ² OD (R/I)	1 unit/die (per 400 mg OD)
	BOSULIF* 28 FCT 500 mg	2013	400 mg OD (CP di nuova diagnosi); 500 mg OD (R/I CP)	300 mg/m ² OD (nuova diagnosi); 400 mg/m ² OD (R/I)	1 unit/die (per 500 mg OD)
TKI TERZA GENERAZIONE					
Ponatinib L01EA05	ICLUSIG* 30 FCT 30 mg	2016	Dose iniziale raccomandata: 45 mg OD	Sicurezza/efficacia in soggetti <18 anni non stabilito	45 mg/die = 1 unit (30 mg) + 1 unit (15 mg)
	ICLUSIG* 30 FCT 45 mg	2014	Dose iniziale raccomandata: 45 mg OD	Sicurezza/efficacia in soggetti <18 anni non stabilito	1 unit/die (45 mg)
	ICLUSIG* 60 FCT 15 mg	2014	Dose iniziale raccomandata: 45 mg OD	Sicurezza/efficacia in soggetti <18 anni non stabilito	3 unit/die (45 mg/die)

TKI TERZA GENERAZIONE					
Principio attivo ATC V	Specialità medicinale (dosaggio/ confezione)	Anno prima AIC	Dosaggio standard nella LMC (adulti)	Dosaggio standard nella LMC (bambini)	N. unità/die (dose standard; basata sul prodotto) (adulti)
Asciminib L01EA06	SCEMBLIX*60 FCT 20 mg	2022	Dose die totale 80 mg: 80 mg OD o 40 mg BID (a distanza di 12h l'una dall'altra)	Sicurezza/efficacia in soggetti <18 anni non stabilito	4 unit/die (20 mg l'una) per raggiungere 80 mg/die
	SCEMBLIX*60 FCT 40 mg	2022	Dose die totale 80 mg: 80 mg OD o 40 mg BID (a distanza di 12h l'una dall'altra)	Sicurezza/efficacia in soggetti <18 anni non stabilito	2 unit/die (40 mg l'una) per raggiungere 80 mg/die

Abbreviazioni: AIC, Autorizzazione all'immissione in commercio; AP, fase accelerata; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical (sistema di classificazione); BCR-ABL, Breakpoint Cluster Region-Abelson (gene/proteina di fusione); BID, Due volte al giorno; LMC, Leucemia mieloide cronica; CP, Fase cronica; FCT, Compresse rivestite con film; OD, Una volta al giorno; R/l, Resistente/intollerante; TKI, Inibitore della tirosin-chinasi.

Outcome clinici nella LMC: tra banche dati cliniche e amministrative

Nella pratica clinica corrente, il monitoraggio dei pazienti con LMC trattati con TKI si basa su due prospettive complementari. Un primo livello riguarda l'utilizzo del trattamento nella *real life* e comprende le modalità di avvio della terapia, la sequenza dei diversi TKI, la frequenza e la tempistica dello switch, le interruzioni temporanee o i gap terapeutici, nonché la sospensione del trattamento e il momento in cui essa avviene. Questi indicatori sono generalmente ben rilevati dalle fonti amministrative e possono essere utilizzati per descrivere, su scala di popolazione, i percorsi di utilizzo dei medicinali. Un secondo livello riguarda invece gli outcome clinici e di risposta, che sono centrali nella gestione della LMC, come la fase di malattia, gli score prognostici e la profondità e durata della risposta, inclusi la risposta citogenetica, la risposta molecolare maggiore e le risposte molecolari profonde. Questi outcome sono di norma disponibili soltanto nei database clinici, poiché dipendono da risultati di laboratorio e da valutazioni specialistiche.

La **Tabella 2** riassume questa matrice di disponibilità e mette in evidenza che diversi endpoint chiave della LMC, necessari per interpretare correttamente i pattern terapeutici osservati nella pratica clinica, tra cui CCyR, MMR/MR4/MR4,5, l'eleggibilità alla treatment-free remission e la dinamica della risposta dopo interruzione e ripresa del trattamento, non sono ricostruibili a partire dai soli dati amministrativi. Al contrario, i dati amministrativi consentono di rilevare in modo solido l'esposizione al trattamento, lo switch, l'interruzione e l'impiego delle risorse sanitarie.

Tabella 2. Outcome clinici identificabili dai database clinici e amministrativi nel monitoraggio della LMC.

Outcome	Fonte Database clinico	Fonte Database amministrativo
Età, sesso	✓	✓
Fase della malattia (ad es. LMC-CP vs AP/BP)	✓	✗
Punteggi prognostici (ad es. Sokal/ELTS)	✓	✗
Comorbidità (ad es. CCI/Charlson)	✓	✓
Comedicazioni e politerapia al basale	✗	✓
Trattamento di prima linea e sequenze terapeutiche (linee TKI)	✓	✓
Switch da un TKI all'altro (frequenza, tempistica)	✓	✓
Interruzioni temporanee / lacune terapeutiche	✓	✓
Interruzione (evento e tempistica)	✓	✓
Motivo dello switch/interruzione (intolleranza, fallimento, ecc.)	✓	✓
Aggiustamenti della dose (riduzioni/aumenti)	✓	✓
Risposta citogenetica (CCyR)	✓	✗
Risposta molecolare (MMR)	✓	✗
Risposte molecolari profonde (MR4 / MR4,5)	✓	✗
Idoneità a tentare l'interruzione (secondo i criteri delle linee guida)	✓	✗
Risultati TFR (durata TFR; tempo di perdita TFR; proporzione in TFR)	✓	✗
Perdita MMR dopo l'interruzione e tempo necessario per recuperarla dopo la ripresa	✓	✗
Progressione (ad es. a AP/BP)	✓	✗
Mortalità correlata alla LMC	✓	✗
Sopravvivenza globale (OS) / stato vitale (tutte le cause)	✓	✓
Utilizzo delle risorse sanitarie (ricoveri ospedalieri, visite, esami, ecc.)	✗	✓
Volumi/tendenze aggregati delle prescrizioni (non a livello di paziente)	✗	✓
Specializzazione del medico prescrittore (a livello aggregato)	✗	✓

Abbreviazioni: AP, fase accelerata; BP, fase blastica; CCyR, risposta citogenetica completa; CCI, indice di comorbidità di Charlson; LMC, leucemia mieloide cronica; CP, fase cronica; ECG, elettrocardiogramma; ELTS, punteggio di sopravvivenza a lungo termine EUTOS; MMR, risposta molecolare maggiore; MR4, risposta molecolare profonda con BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$ (scala internazionale); MR4,5, risposta molecolare profonda con BCR-ABL1 $\leq 0,0032\%$ (scala internazionale); OS, sopravvivenza globale; QTc, intervallo QT corretto; TFR, remissione senza trattamento; TKI, inibitore della tirosin-chinasi.

Il presente report propone un confronto pratico tra ciò che può essere misurato in modo affidabile nella LMC mediante dati amministrativi derivati dai piani terapeutici e ciò che, invece, richiede il ricorso a database clinici. La fonte amministrativa della Regione Campania ha consentito analisi su scala di popolazione riferite a un'intera regione, pari a circa il 10% della popolazione italiana, permettendo una mappatura epidemiologica coerente e una ricostruzione dettagliata dell'utilizzo longitudinale dei TKI. Al contrario, i database clinici forniscono generalmente endpoint clinici più ricchi, ma spesso riflettono l'attività di centri o network selezionati e non sempre garantiscono una copertura regionale completa con una rilevazione omogenea degli eventi di utilizzo.

Inoltre, i dati amministrativi hanno consentito di identificare i pazienti incidenti che iniziavano un TKI e di descrivere il volume annuale degli avvii terapeutici per principio attivo. Questo è particolarmente rilevante negli studi di *drug utilization*, poiché fornisce una misura oggettiva dell'adozione dei trattamenti e delle sequenze terapeutiche nella pratica clinica nel tempo. Tuttavia, nella LMC, l'eleggibilità al trattamento e la sua ottimizzazione precoce dipendono in larga misura da variabili cliniche basali e di follow-up, come fase di malattia, score prognostici, milestone molecolari e profilo di tossicità. Tali variabili sono esplicitamente richiamate nelle raccomandazioni internazionali, nelle quali il monitoraggio dell'emocromo e la quantificazione seriale di BCR::ABL1 guidano sia la prosecuzione sia l'eventuale modifica del trattamento, e risultano essenziali anche per la valutazione di strategie a lungo termine, come la *treatment-free remission* (TFR). Di conseguenza, le stime amministrative relative all'avvio del trattamento, agli switch terapeutici e all'interruzione del trattamento risultano maggiormente informative quando sono integrate con dati clinici che permettono di comprendere perché uno specifico TKI sia stato selezionato al basale (**Tabella 2**).

In pratica, uno switch osservato nei dati amministrativi può essere quantificato con precisione, ma la sua appropriatezza e il suo significato clinico richiedono il collegamento con endpoint di risposta, come MMR o risposte molecolari profonde, e con il contesto clinico, ad esempio comorbidità o interazioni. I pattern di interruzione della terapia misurati attraverso database amministrativi, invece, devono essere interpretati come gap terapeutici che richiedono il collegamento con dati clinici per stabilire se rappresentino una gestione appropriata e coerente con le linee guida oppure interruzioni non programmate. Tali associazioni possono essere stimate utilizzando dati amministrativi, ma la loro interpretazione resta limitata se non integrata con confondenti chiave (**Tabella 2**).

Nella LMC, la fase basale di malattia, fase cronica rispetto a fase accelerata o blastica, gli score prognostici come Sokal o ELTS, lo stato mutazionale e le traiettorie di risposta molecolare rappresentano determinanti clinicamente rilevanti delle modifiche terapeutiche e degli outcome a lungo termine. L'integrazione di queste variabili rafforzerebbe l'interpretazione causale, ridurrebbe il confondimento residuo e consentirebbe una stratificazione clinicamente ancorata, ad esempio distinguendo il rischio di interruzione nei pazienti eleggibili o non eleggibili alla TFR. Questi outcome sono decisivi sul piano clinico per distinguere un tentativo programmato di interruzione da una pausa dovuta a tossicità e per quantificare l'efficacia real-world delle strategie di interruzione e ripresa.

Di conseguenza, l'integrazione tra database amministrativi e database clinici rappresenta l'approccio più informativo per descrivere l'intero percorso real-world della LMC, dall'utilizzo dei trattamenti alla risposta clinica, fino alle modifiche terapeutiche e agli outcome clinicamente rilevanti.

Terapia farmacologica e outcome clinici nella LMC

Più nel dettaglio, sulla base del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun medicinale, i TKI BCR-ABL condividono nella LMC un obiettivo terapeutico comune, ma richiedono percorsi di monitoraggio differenti nella pratica clinica. In generale, il follow-up è incentrato sulla valutazione della risposta e sulla gestione della tossicità. Tuttavia, i diversi RCP pongono l'accento su specifici ambiti di sicurezza, come tossicità ematologica, ritenzione idrica/versamenti, prolungamento del QT, tossicità epatica, rischio vascolare e tossicità pancreatica, che condizionano la sorveglianza terapeutica e gli eventuali aggiustamenti posologici nella *real life* (Tabella 3 e Figura 1).

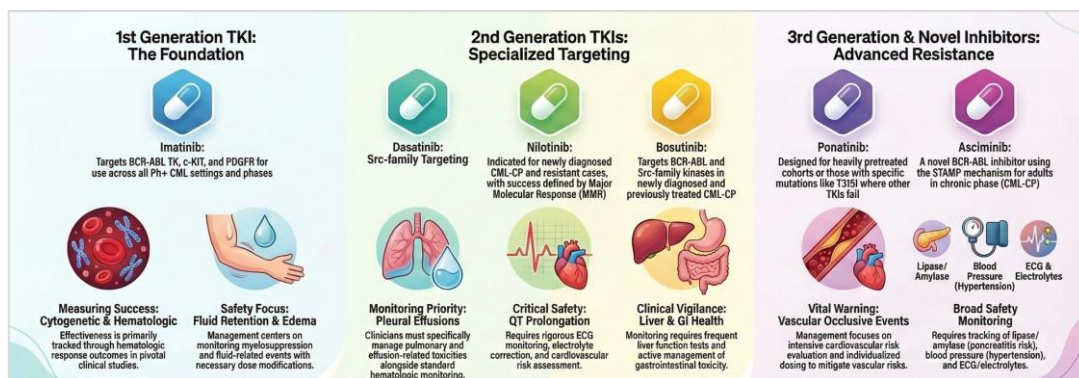


Figura 1. Outcome clinici e monitoraggio dei pazienti in trattamento con TKI nella LMC.

IMATINIB è indicato nella LMC con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) nelle diverse fasi e nei setting previsti dall'autorizzazione. Dal punto di vista del monitoraggio, il RCP evidenzia che la gestione del trattamento è guidata soprattutto dall'identificazione e dalla gestione della tossicità ematologica e degli eventi correlati alla ritenzione di liquidi. Mielosoppressione ed edema/ritenzione idrica rappresentano reazioni avverse di particolare rilievo. Di conseguenza, gli aggiustamenti di dose e le valutazioni di follow-up si concentrano prevalentemente su questi aspetti di sicurezza e sulle relative valutazioni cliniche e di laboratorio necessarie a supportare la prosecuzione o la modifica del trattamento (**Tabella 3 e Figura 1**).

DASATINIB è indicato nella LMC Ph+ nei diversi setting e nelle diverse fasi autorizzate. Il RCP riporta, come misure di efficacia negli studi a supporto, gli outcome di risposta molecolare e citogenetica. Dal punto di vista del monitoraggio, particolare attenzione è rivolta alla tossicità polmonare e agli eventi associati a versamento, oltre che alla tossicità ematologica. Tra le reazioni avverse clinicamente rilevanti figurano infatti il versamento pleurico e la mielosoppressione. Di conseguenza, le strategie di monitoraggio e di modifica della dose si concentrano sul riconoscimento e sulla gestione di queste tossicità durante il follow-up (**Tabella 3 e Figura 1**).

NILOTINIB è indicato nei pazienti con LMC Ph+ di nuova diagnosi in fase cronica e in specifici contesti di resistenza o intolleranza. Il RCP riporta, negli studi registrativi, outcome di risposta molecolare, come ad esempio la MMR ai timepoint definiti dal protocollo. Il principale focus di monitoraggio riguarda la sicurezza elettrofisiologica cardiaca e il profilo cardiovascolare/metabolico. Il RCP richiama in particolare il rischio di prolungamento del QT e richiede attenzione al QTc/ECG, alla valutazione e correzione degli elettroliti e alla gestione delle interazioni. Viene inoltre sottolineata l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare e del suo monitoraggio continuo nel follow-up routinario (**Tabella 3 e Figura 1**).

BOSUTINIB è indicato nella LMC Ph+ di nuova diagnosi in fase cronica e in alcuni setting di trattamento successivi. Il RCP riporta, negli studi clinici, outcome di risposta valutati mediante endpoint citogenetici e molecolari a timepoint definiti. Sul piano della sicurezza, il RCP pone l'accento sulla tossicità gastrointestinale, sulle alterazioni epatiche e di laboratorio, nonché sulla mielosoppressione. Il monitoraggio si basa pertanto sui test di funzionalità epatica e sulla gestione clinica degli eventi gastrointestinali, con modifiche posologiche definite in base alla gravità e alla persistenza della tossicità (**Tabella 3 e Figura 1**).

PONATINIB è indicato in pazienti selezionati con LMC Ph+ in specifici contesti di resistenza o intolleranza, inclusi i casi in cui il trattamento sia guidato dalla presenza di mutazioni; in questo ambito, l'attività nei confronti della mutazione T315I rappresenta un elemento distintivo del suo posizionamento terapeutico. Il RCP riporta gli outcome di risposta derivanti da studi registrativi condotti in coorti pesantemente pretrattate. Il principale problema di sicurezza descritto nel RCP è rappresentato dal rischio di eventi occlusivi vascolari e di altre tossicità clinicamente rilevanti. Di conseguenza, il monitoraggio è incentrato sulla valutazione del rischio cardiovascolare e sulla sorveglianza continuativa durante il trattamento, insieme a considerazioni di individualizzazione della dose (**Tabella 3 e Figura 1**).

ASCIMINIB è indicato negli adulti con LMC Ph+ in fase cronica. Il RCP riporta, negli studi clinici, outcome di risposta molecolare e citogenetica, inclusi la MMR ai timepoint previsti dal protocollo e la CCyR. Per quanto riguarda la sicurezza, il RCP evidenzia la mielosoppressione e un profilo che comprende dolore muscoloscheletrico, fatigue/cefalea, infezioni ed eventi gastrointestinali. Sono inoltre descritti rischi clinicamente rilevanti, quali aumento degli enzimi pancreatici/pancreatite, ipertensione e prolungamento del QT. Il monitoraggio raccomandato include una stretta valutazione dell'emocromo completo nelle fasi iniziali del trattamento, il monitoraggio di lipasi e amilasi e dei sintomi pancreatici, il controllo della pressione arteriosa, la valutazione ECG e, quando appropriato, il monitoraggio e la correzione degli elettroliti, in particolare potassio e magnesio (**Figura 1 e Tabella 3**).

Tabella 3. Outcome clinici e monitoraggio dei pazienti in trattamento con TKI nella LMC*.

Farmaco (generazione)	Target primario	Uso clinico approvato nella LMC	Endpoint di efficacia riportati nel RCP	Principali reazioni avverse	Monitoraggio chiave raccomandato
Imatinib (1a gen)	BCR-ABL TK c-KIT PDGFR	LMC Ph+ in contesti/fasi contrassegnati.	Endpoint di risposta citogenetica/ematologica negli studi clinici pivotali sulla LMC.	Mielosoppressione e ritenzione di liquidi/edema; altri eventi avversi.	Modifiche della dose/monitoraggio determinati principalmente dalla tossicità ematologica e dagli eventi correlati alla ritenzione di liquidi.
Dasatinib (2a gen)	BCR-ABL TK Src-family K	LMC Ph+ in contesti/fasi contrassegnati.	Endpoint di risposta molecolare/citogenetica negli studi sulla LMC.	Mielosoppressione ed eventi clinicamente rilevanti di ritenzione di liquidi/versamento pleurico tra gli eventi avversi chiave; altri eventi avversi.	Monitoraggio/gestione della tossicità polmonare/correlata al versamento e della tossicità ematologica (con modifiche della dose).
Nilotinib (2a gen)	BCR-ABL TK	LMC Ph+ di nuova diagnosi in fase cronica e contesti selezionati di resistenza/intolleranza.	Endpoint di risposta citogenetica/molecolare in momenti definiti.	Rischio clinicamente rilevante di prolungamento dell'intervallo QT e questioni di sicurezza cardiovascolare/metabolica; altri eventi avversi.	QTc/ECG, correzione degli elettroliti e gestione delle interazioni; valutazione/monitoraggio del rischio cardiovascolare.
Bosutinib (2a gen)	BCR-ABL TK Src-family K	LMC-CP Ph+ di nuova diagnosi e contesti selezionati precedentemente e trattati.	Endpoint di risposta citogenetica/molecolare in momenti definiti.	Tossicità gastrointestinale clinicamente rilevante e anomalie epatiche/di laboratorio, oltre a mielosoppressione.	Test di funzionalità epatica e gestione della tossicità gastrointestinale, con modifiche della dose in base alla tossicità.
Ponatinib (3a gen)	BCR-ABL TK (incl T315I)	Pazienti selezionati con LMC Ph+ con contesti specifici resistenti/intolleranti, compreso l'uso guidato dalla mutazione.	Risultati della risposta da studi clinici pivotali in coorti di pazienti affetti da LMC sottoposti a trattamenti intensivi.	Eventi occlusivi vascolari e altre tossicità clinicamente rilevanti.	Valutazione/monitoraggio del rischio cardiovascolare e considerazioni sull'individualizzazione della dose.
Asciminib (3a gen)	BCR-ABL inhibitor; STAMP	Adulti con LMC Ph+ in fase cronica (LMC-CP).	Risultati della risposta molecolare/citogenetica negli studi clinici.	Mielosoppressione, dolore muscoloscheletrico, affaticamento/cefalea, infezioni ed eventi gastrointestinali; pancreatite, ipertensione e prolungamento dell'intervallo QT.	CBC all'inizio del trattamento; lipasi/amilasi e sintomi pancreatici; pressione sanguigna; ECG; elettroliti (K/Mg).

* Fonte: RCP dei singoli farmaci in studio.

Abbreviazioni: BCR-ABL, Breakpoint Cluster Region-Abelson (gene/proteina di fusione); CBC, emocromo completo; CP, fase cronica; GI, gastrointestinale; K, chinasi; LMC, leucemia mieloide cronica; Ph+, cromosoma Philadelphia positivo; RCP, riassunto delle caratteristiche del prodotto; TK, tirosin-chinasi.

Il Patient Journey dei pazienti con LMC in Italia

Nella pratica clinica corrente, il percorso del paziente con LMC inizia generalmente presso un centro di ematologia o specialistico, dove la diagnosi viene confermata mediante test di laboratorio e analisi molecolari standardizzate e il paziente viene inquadrato dal punto di vista clinico, inclusi fase di malattia e profilo di rischio iniziale. Questa caratterizzazione è fondamentale, poiché le successive decisioni terapeutiche e i principali momenti del follow-up dipendono da tale valutazione iniziale.

Successivamente, lo specialista prescrive un TKI BCR-ABL e definisce il piano terapeutico iniziale, mentre il follow-up viene organizzato sulla base di controlli programmati, comprendenti anche valutazioni seriali di BCR-ABL1, che orientano il mantenimento o la modifica della strategia terapeutica. Per garantire l'accesso al trattamento e la sua continuità nel percorso assistenziale del Servizio Sanitario Nazionale, la prescrizione viene resa operativa attraverso il Piano Terapeutico (PT), in coerenza con l'approccio nazionale che utilizza piani terapeutici e registri di monitoraggio per supportare appropriatezza, tracciabilità e governance dei medicinali ad alto impatto.

Nella piattaforma regionale utilizzata nella presente analisi, il PT viene redatto da un prescrittore autorizzato dopo l'identificazione del paziente e comprende un codice diagnostico e campi strutturati relativi al medicinale, inclusi canale di rimborsabilità (ad esempio A/C/H/PHT), principio attivo, formulazione, posologia o dose unitaria, frequenza espressa in giorni e durata in giorni. In questo modo, il PT diventa un'autorizzazione amministrativa "attiva" per un determinato periodo di copertura terapeutica.

Durante tale periodo, il paziente ritira il medicinale secondo il modello distributivo adottato localmente, spesso tramite distribuzione diretta da parte delle farmacie ospedaliere o delle farmacie delle aziende sanitarie oppure, in base all'organizzazione regionale, nell'ambito del canale PHT. In questo contesto, il sistema amministrativo registra principalmente il trattamento autorizzato, più che la risposta clinica o l'effettiva assunzione del medicinale da parte del paziente.

Quando il PT si avvicina alla scadenza, la continuità terapeutica è garantita attraverso il rinnovo. La piattaforma consente infatti la generazione di un PT consecutivo e imposta automaticamente la nuova data di inizio al giorno immediatamente successivo alla scadenza del PT precedente. Si tratta di una regola operativa che favorisce la continuità della copertura quando la decisione clinica è quella di proseguire lo stesso trattamento. Se invece la situazione clinica cambia, ad esempio per intolleranza, fallimento terapeutico o modifica programmata della strategia, la piattaforma consente la “sospensione”, che interrompe il PT prima della sua scadenza naturale e richiede al prescrittore l’inserimento di una nuova prescrizione, senza modificare il PT già attivo. Questo determina, nell’analisi del database amministrativo, la presenza di episodi amministrativi distinti (**Figura 2**).

Parallelamente a questi passaggi amministrativi, il paziente prosegue il follow-up clinico, durante il quale lo specialista valuta nel tempo risposta e sicurezza del trattamento. In pazienti selezionati che raggiungono una risposta molecolare profonda e stabile, può essere presa in considerazione una strategia di *treatment-free remission* (TFR), che richiede un monitoraggio strutturato e frequente, oltre a un percorso definito per una rapida ripresa della terapia in caso di perdita del controllo molecolare. Nei dati amministrativi, queste transizioni guidate da valutazioni cliniche, come variazioni di dose, decisioni di switch, tentativi di TFR o ripresa del trattamento, possono emergere solo indirettamente sotto forma di sospensioni del PT, rinnovi o nuove attivazioni, senza il contesto clinico necessario a spiegare le ragioni del cambiamento di percorso.

Per questo motivo, i database amministrativi sanitari sono molto utili per ricostruire i percorsi terapeutici e i pattern di copertura del trattamento, ma presentano limiti importanti dovuti all’assenza di variabili cliniche, come gravità della malattia, risultati molecolari e mutazioni genomiche, nonché alla possibile sottoregistrazione di alcune componenti del trattamento oncologico.

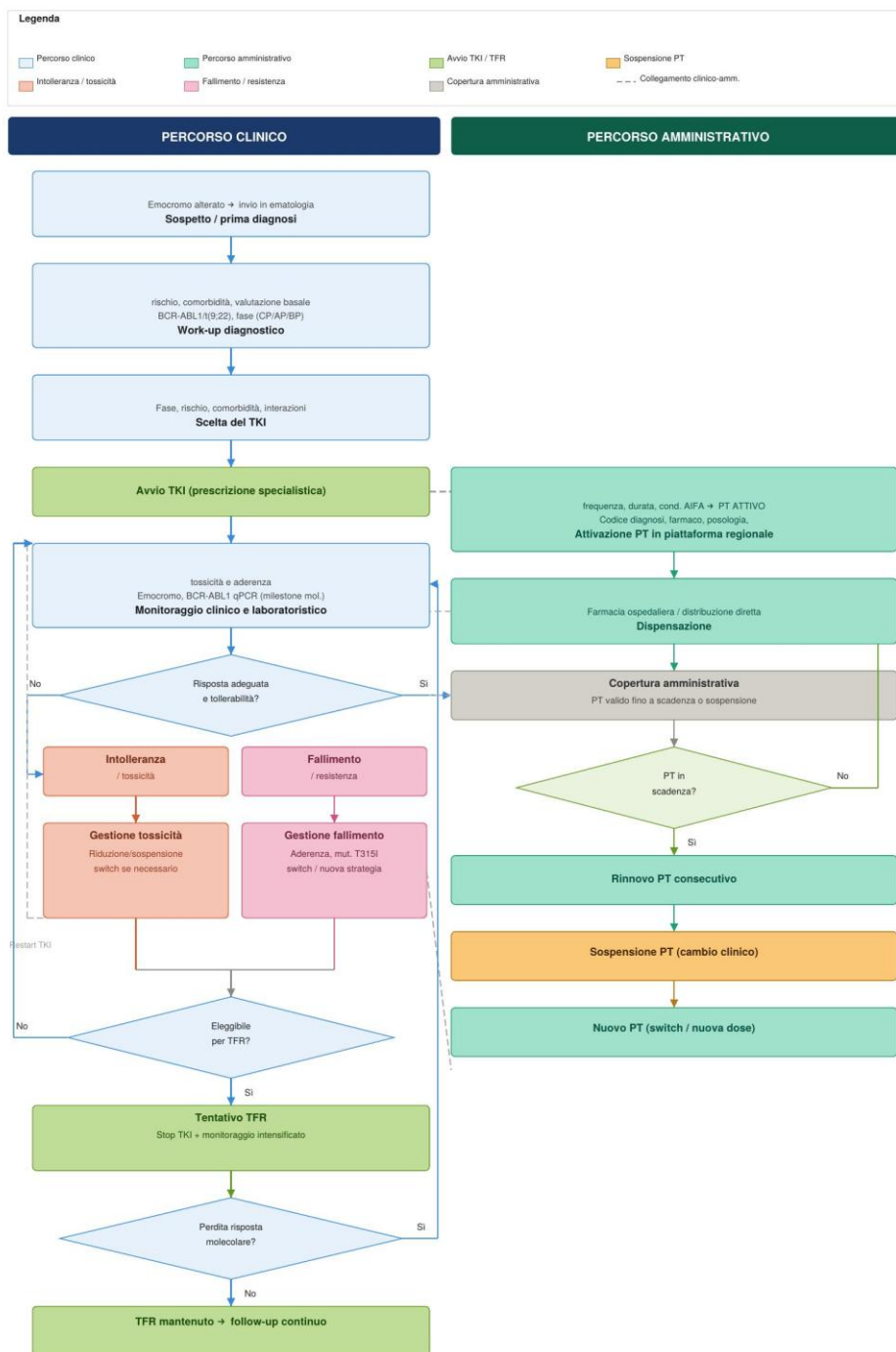


Figura 2. Percorso terapeutico in real-world per pazienti con LMC trattati con TKI in Italia.

Pattern di utilizzo dei farmaci nella LMC

Alla luce delle criticità evidenziate nelle sezioni precedenti, questo studio di *drug utilization* utilizza un database amministrativo per caratterizzare l'impiego real-world dei farmaci TKI nei pazienti trattati per LMC.

Infatti, nonostante i limiti legati alla natura amministrativa della fonte dati, il punto di forza dell'approccio di *drug utilization* risiede nella possibilità di delineare, su un'intera coorte di pazienti, una cornice complessiva del *patient journey*. Attraverso l'analisi dei pattern e la visualizzazione delle traiettorie longitudinali, è infatti possibile osservare sequenze terapeutiche e pattern di copertura del trattamento su scala di popolazione, aspetti che i trial clinici, spesso limitati da criteri di inclusione restrittivi e da follow-up più brevi, non riescono a cogliere pienamente.

Pertanto, l'obiettivo principale è descrivere i percorsi terapeutici e i pattern di utilizzo dei medicinali, includendo l'avvio della terapia, la persistenza al trattamento, lo switch tra diversi TKI, i pattern di interruzione e ripresa, nonché le principali misure *time-to-event* durante il follow-up.

Un obiettivo secondario è fornire un esempio applicativo dei limiti metodologici dei dati amministrativi nella ricerca oncologica. Queste fonti, infatti, consentono di quantificare le traiettorie di esposizione ai trattamenti e l'utilizzo delle risorse sanitarie, ma non permettono di rilevare outcome clinici chiave della LMC, come le risposte citogenetiche e molecolari, necessari per interpretare pienamente i cambiamenti terapeutici e valutarne l'appropriatezza.

Metodologia

Fonte dei dati e disegno dello studio

Per la presente analisi sono stati utilizzati i dati delle prescrizioni farmaceutiche dei medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) in Regione Campania. In particolare, la fonte informativa è rappresentata dal Modello Unico di Prescrizione, che consente di ricostruire su base individuale l'avvio e la continuità dei trattamenti farmacologici nel tempo.

Il periodo di osservazione considerato è compreso tra il 1° gennaio 2017 e il 30 giugno 2023.

All'interno di questa finestra temporale, i dati sono stati organizzati in modo da consentire la ricostruzione longitudinale del percorso terapeutico dei pazienti trattati con farmaci TKI.

I medicinali inclusi nello studio sono stati imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib e ponatinib, cioè i principali TKI registrati in modo coerente nel sistema regionale dei piani terapeutici durante il periodo di osservazione. Asciminib non è stato incluso nelle analisi, poiché la sua introduzione più recente nel contesto prescrittivo italiano non consentiva, entro la fine del periodo osservato, un tempo di follow-up sufficiente (12 mesi) per l'inclusione nelle analisi della coorte incidente.

Criteri di selezione e popolazione in studio

La popolazione in studio è stata costituita dai pazienti con piano terapeutico attivo recante indicazione di LMC e con un primo avvio terapeutico osservato nel periodo considerato.

La data del primo trattamento osservato è stata assunta come data indice.

A partire dalla data indice, i pazienti sono stati seguiti longitudinalmente per descrivere i principali pattern di utilizzo dei TKI nella pratica clinica reale. In particolare, l'analisi ha considerato il trattamento iniziale, le eventuali sequenze terapeutiche successive, lo switch a un diverso TKI, l'interruzione del trattamento e l'eventuale ripresa della terapia.

Per garantire un'osservazione adeguata dei percorsi terapeutici, nella coorte incidente è stato richiesto un potenziale follow-up di almeno 12 mesi dalla data indice all'interno della finestra temporale disponibile.

Inoltre, per l'identificazione dei predittori di interruzione del trattamento, il follow-up è stato considerato fino a un massimo di 3 anni dall'inizio del trattamento, così da assicurare un orizzonte osservazionale uniforme tra i pazienti.

Indicatori utilizzati

Gli indicatori utilizzati sono stati definiti con l'obiettivo di descrivere il *patient journey* farmacologico dei pazienti con LMC trattati con TKI nella pratica assistenziale reale.

INCIDENZA: L'incidenza annuale della leucemia mieloide cronica in Regione Campania è stata calcolata come numero di nuovi casi osservati in ciascun anno del periodo di studio. Poiché la LMC è una patologia rara, il dato è stato riportato anche come numero di casi per 100.000 abitanti, così da consentire una lettura più immediata del fenomeno e un confronto dell'andamento nel tempo.

PREVALENZA: La prevalenza annuale della leucemia mieloide cronica in Regione Campania è stata calcolata come numero complessivo di pazienti con LMC presenti nel database in ciascun anno di osservazione, indipendentemente dall'anno di primo riscontro. Anche questo indicatore è stato espresso per 100.000 abitanti, al fine di descrivere il carico complessivo della malattia nella popolazione osservata.

INIZIO DEL TRATTAMENTO: L'inizio del trattamento è stato identificato come il primo avvio terapeutico osservato per ciascun paziente nel periodo di studio. La data di prescrizione di tale trattamento è stata definita come data indice. A partire da questo indicatore è stato descritto il farmaco TKI iniziale e, su base annuale, il numero di soggetti che avviavano un trattamento con ciascun principio attivo.

SWITCH TERAPEUTICO: Lo switch è stato definito come il passaggio dal farmaco TKI iniziale a un diverso TKI durante il follow-up. Per questo indicatore sono stati calcolati sia la frequenza dei pazienti che effettuavano almeno uno switch, sia il tempo al primo switch, misurato come intervallo tra la data indice e la data di avvio del nuovo trattamento.

INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO: L'interruzione del trattamento è stata definita utilizzando un approccio basato sui gap terapeutici ricostruibili dal database amministrativo. Per ciascuna prescrizione è stata stimata la data attesa di fine copertura combinando la data di prescrizione con il numero di giorni di copertura registrati. L'interruzione del farmaco TKI iniziale è stata

identificata quando l'intervallo tra la fine della copertura di una prescrizione e la prescrizione successiva risultava almeno pari alla durata della copertura stessa, in assenza di una nuova prescrizione di qualsiasi TKI entro tale intervallo. Nelle analisi di sensibilità sono state adottate soglie temporali di interruzione pari a ≤ 30 , ≤ 60 , ≤ 90 , ≤ 120 , ≤ 150 , ≤ 180 giorni, ≤ 2 anni e ≤ 3 anni.

TEMPO ALL'INTERRUZIONE: Il tempo all'interruzione del trattamento è stato analizzato mediante metodi di sopravvivenza. In particolare, le curve di Kaplan-Meier sono state utilizzate per descrivere la sopravvivenza libera da interruzione fino a 3 anni dall'inizio del trattamento, sia nell'intera coorte sia nei principali sottogruppi.

DETERMINANTI DI RISCHIO DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO: I fattori associati al rischio di interruzione del trattamento sono stati analizzati mediante modello di regressione di Cox a rischi proporzionali. Nel modello sono stati inclusi sesso, classi di età e TKI iniziale. Lo switch terapeutico è stato considerato come variabile tempo-dipendente, così da rappresentare correttamente il cambiamento di esposizione durante il follow-up. I risultati sono stati espressi come hazard ratio (HR) con intervalli di confidenza al 95%. Un valore di HR superiore a 1 indica un rischio più elevato di interruzione del trattamento rispetto alla categoria di riferimento, mentre un valore inferiore a 1 indica un rischio più basso. La significatività statistica è stata fissata a $p < 0,05$.

RIAVVIO DEL TRATTAMENTO: Il riavvio del trattamento è stato definito come la presenza di una nuova prescrizione di un TKI dopo un'interruzione precedentemente identificata. Questo indicatore è stato calcolato tra i pazienti che avevano interrotto il trattamento, con l'obiettivo di descrivere la quota di soggetti che riprendevano la terapia e di ricostruire in modo più completo la continuità del percorso terapeutico nella pratica clinica reale.

Risultati

Incidenza e prevalenza della LMC

I risultati dello studio di *drug utilization* del presente report forniscono un contributo rilevante alla comprensione del *patient journey* in real-world nella LMC, soprattutto se confrontati con i risultati derivanti da registri clinici e da altre coorti amministrative. L'analisi di un campione tratto da database amministrativo ha identificato un'incidenza annuale di LMC pari a 1,0–2,0 casi per 100.000 abitanti, dato ampiamente coerente sia con la media nazionale italiana sia con la letteratura internazionale, come ad esempio le linee guida ESMO, che stimano 1,0–1,5 per 100.000.

Attraverso i dati amministrativi è stato possibile stimare, a livello regionale, l'incidenza e la prevalenza annuale della LMC e trasformare tali misure in tassi per 100.000 abitanti, consentendo una comparabilità diretta tra anni diversi e con i valori di riferimento nazionali. L'incidenza osservata nel campione regionale, pari a circa 1–2 casi per 100.000 abitanti per anno, è risultata ampiamente coerente con il range di riferimento riportato per la LMC in Italia, dove l'incidenza annuale è stimata in 1–1,5 per 100.000 e la prevalenza in circa 1 caso ogni 17.000 abitanti. Questo aspetto evidenzia uno dei principali punti di forza delle fonti amministrative, che possono supportare attività di sorveglianza real-world e monitoraggio epidemiologico su ampia scala, mentre i dataset clinici richiedono spesso complesse integrazioni multicentriche per raggiungere una rappresentatività territoriale analoga.

Nello specifico, nel campione regionale della Campania, il numero annuale di casi incidenti di LMC è variato da 57 a 116 all'anno nel periodo 2017–2022, con 44 casi nel 2023, tenendo presente che per il 2023 sono disponibili solo i mesi da gennaio a giugno. Ciò corrisponde a un'incidenza compresa tra 1,0 e 2,0 casi per 100.000 abitanti per anno, pari a 0,8 per 100.000 nell'anno 2023 (primi sei mesi) (**Figura 3 e 4**). Nello stesso periodo, il numero annuale di casi prevalenti di LMC è variato da 829 a 998, corrispondenti a 14,8–17,7 casi per 100.000 abitanti, con un valore di 15,8 per 100.000 nei primi 6 mesi del 2023 (**Tabella 4**). Queste stime regionali sono nel complesso coerenti con l'incidenza italiana, pari a circa 1–1,5 casi per 100.000 abitanti per anno, e l'andamento regionale si sovrappone al riferimento nazionale riportato in **Figura 4**, rappresentato dalle barre grigie.

Per quanto riguarda la prevalenza, la letteratura riporta un valore di riferimento di circa 1 caso ogni 17.000 abitanti, pari a circa 5,9 per 100.000, sebbene le stime pubblicate mostrino un'ampia variabilità in funzione delle definizioni di caso adottate e delle fonti di dati utilizzate. In questo contesto, la stima della Regione Campania è pari a circa 14,8–17,7 per 100.000 e sembra pertanto essere superiore al range nazionale riportato in **Figura 4**.

I pattern di incidenza per età e sesso risultano in linea con l'epidemiologia attesa della LMC (**Figura 5 e 6**). In Regione Campania, l'incidenza aumenta marcatamente con l'età (**Figura 5**), con il carico più elevato osservato nella fascia 60–69 anni. Questo dato è coerente con le evidenze internazionali, secondo cui la LMC interessa prevalentemente soggetti adulti e anziani e presenta un'età media o mediana alla diagnosi di circa 65–66 anni. Inoltre, la curva di incidenza stratificata per sesso mostra un'incidenza più elevata nei maschi rispetto alle femmine (**Figura 6**). Questa predominanza maschile è coerente con la letteratura, che riporta generalmente un rapporto maschi/femmine compreso tra 1,4 e 1,7, o più in generale tra 1,2 e 1,7 nei registri europei.

Nell'intero periodo di studio, il numero annuale di soggetti che iniziano il trattamento con farmaci TKI mostra una rilevante variabilità in base al principio attivo (**Tabella 5 e Figura 7**). Imatinib rappresenta il trattamento con il maggior numero di avvii in ciascun anno solare, con valori compresi tra 96 e 178 avvii all'anno nel periodo 2017–2022, raggiungendo un picco nel 2021 con 178 avvii, e riducendosi a 55 avvii nella prima metà del 2023.

Tra i TKI di seconda generazione, dasatinib e nilotinib mostrano volumi comparabili nel tempo, con 34–68 avvii all'anno per dasatinib nel periodo 2017–2022 e 35–58 avvii all'anno per nilotinib nello stesso intervallo temporale. Anche in questo caso, i valori più elevati sono stati osservati intorno al 2021, mentre nel 2023 i numeri risultavano inferiori, con 23 avvii per dasatinib e 25 per nilotinib, considerando il periodo gennaio–giugno. Bosutinib mostra un utilizzo più contenuto ma in crescita nel tempo, fino a raggiungere 20 avvii nel 2022, con 5 avvii nella prima metà del 2023. Gli avvii di ponatinib risultano costantemente inferiori rispetto a imatinib e ai TKI di seconda generazione, ma presenti in ciascun anno, con un range compreso tra 17 e 27 avvii all'anno nel periodo 2017–2022 e 11 avvii nella prima metà del 2023, in linea con il suo posizionamento in contesti terapeutici più selezionati.

Tabella 4. Incidenza e prevalenza annuali dei casi di LMC in Regione Campania.

Anno	N. incidenti	N. incidenti /100.000 ab	N. prevalenti	N. prevalenti /100.000 ab
2017	109	1,9	829	14,8
2018	116	2,0	873	15,0
2019	107	1,9	911	15,9
2020	85	1,5	936	16,6
2021	91	1,6	998	17,7
2022	57	1,0	948	16,9
2023	44	0,8	886	15,8

Tabella 5. Pazienti che iniziano il trattamento con farmaci TKI in Regione Campania, per anno.

Anno	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
2017	104	47	38	9	18
2018	96	39	43	14	23
2019	105	34	58	10	22
2020	142	43	35	13	17
2021	178	68	50	11	24
2022	88	58	44	20	27
2023	55	23	25	5	11

*I casi non sono cumulativi, poiché nello stesso anno i pazienti possono ricevere più di un inibitore della tirosin-chinasi (a causa dello switch di trattamento da un TKI ad un altro).

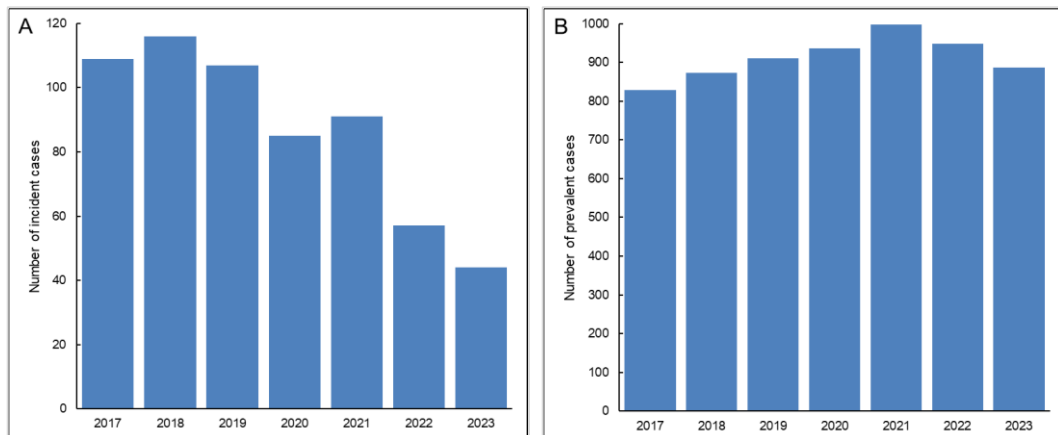


Figura 3. Numero di casi/anno.
Panel A Incidenti. Panel B Prevalenti.

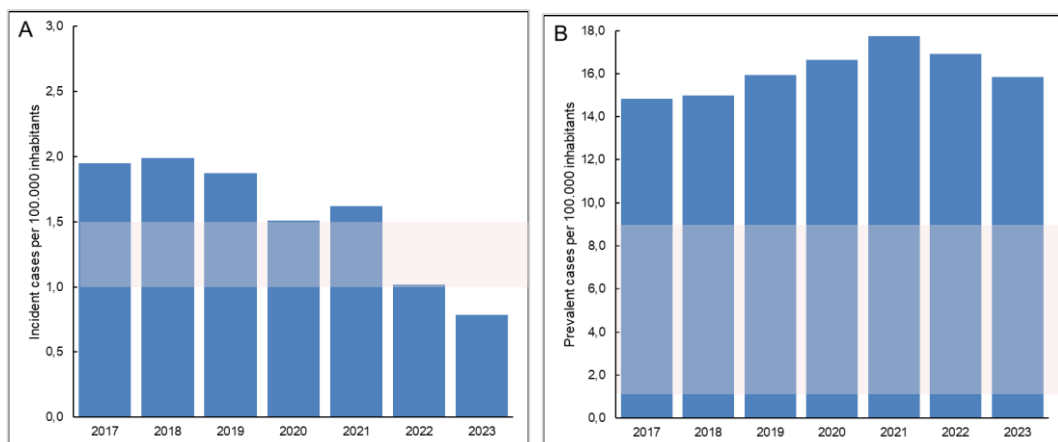


Figura 4. Numero di casi/anno ogni 100.000 abitanti in Regione Campania rispetto al valore nazionale.
Panel A Incidenti. Panel B Prevalenti. Barra grigio chiaro media nazionale.

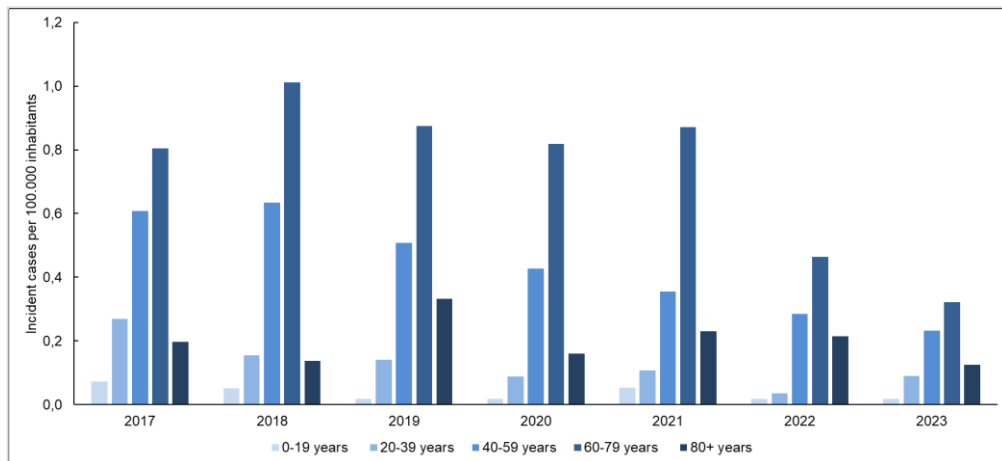


Figura 5. Incidenza specifica per età dei casi di LMC in Regione Campania.

Nota: 2023 Anno incompleto (dal 1° gennaio al 30 giugno 2023).

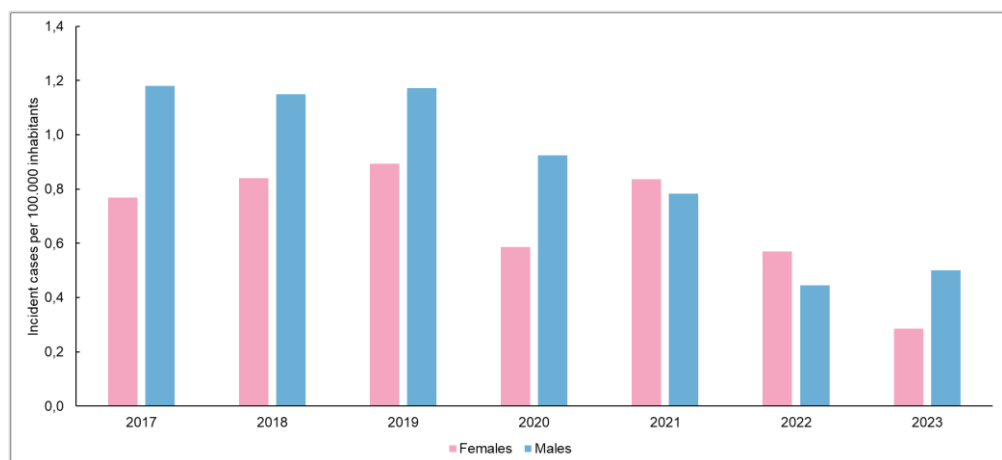
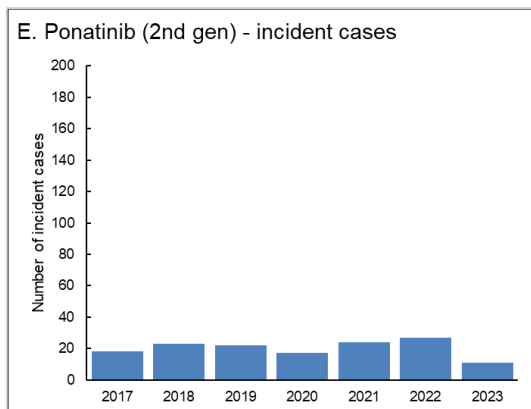
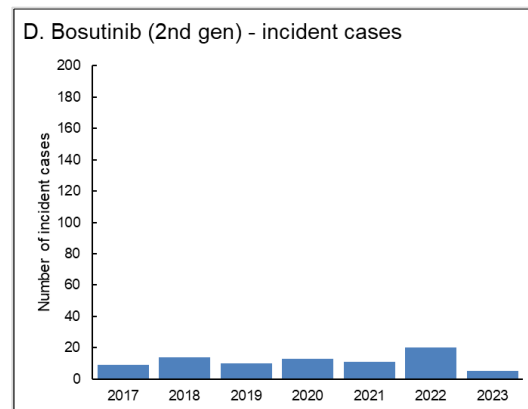
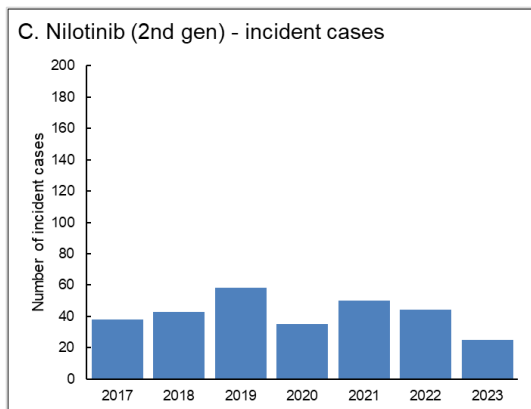
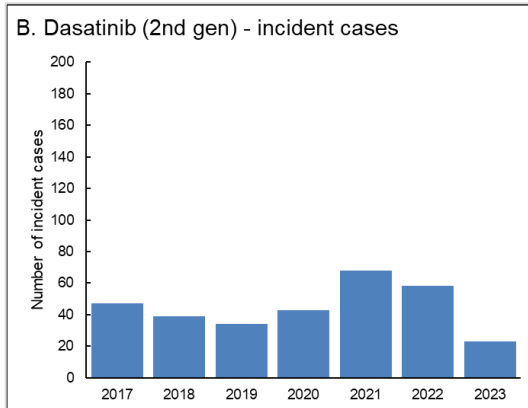
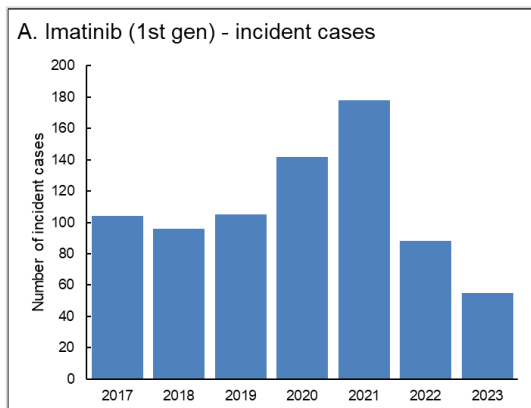


Figura 6. Incidenza specifica per sesso dei casi di LMC in Regione Campania.

Nota: 2023 Anno incompleto (dal 1° gennaio al 30 giugno 2023).



**Figura 7. Numero di casi/anno che iniziano il trattamento con farmaci TKI (incidenti).
Panel A Imatinib. Panel B Dasatinib. Panel C Nilotinib. Panel D Bosutinib. Panel E Ponatinib.**

Stratificazione per genere ed età nella LMC

Le analisi di *drug utilization* sono state condotte su una coorte incidente al trattamento con TKI composta da pazienti con un piano terapeutico attivo recante indicazione di LMC. Tale coorte incidente comprende 609 pazienti, di cui 303 (49,8%) hanno iniziato la terapia con imatinib, 142 (23,3%) con nilotinib, 111 (18,2%) dasatinib, 28 (4,6%) bosutinib e 25 (4,1%) ponatinib (**Tabella 6**).

Complessivamente, 338 pazienti sono di sesso maschile (55,5%) e 271 di sesso femminile (44,5%). La distribuzione per età risulta sbilanciata verso le fasce più anziane: il 48,1% ha un'età compresa tra 60 e 79 anni, il 28,4% tra 40 e 59 anni e il 13,0% almeno 80 anni, mentre solo il 2,3% rientra nella fascia 0–19 anni (**Tabella 6 e Figura 8**).

Le caratteristiche basali variano in base al farmaco TKI iniziale. I pazienti che iniziano imatinib sono mediamente più anziani, con un'età media pari a 69,1 anni (DS 15,1), e sono prevalentemente rappresentati nelle fasce 60–79 anni (60,1%) e ≥ 80 anni, in cui ricade l'87,3% di tutti i soggetti con almeno 80 anni. Al contrario, i pazienti che iniziano nilotinib, con età media di 52,4 anni (DS: 14,5), o dasatinib, con età media di 54,9 anni (DS: 15,5), risultano relativamente più giovani e maggiormente rappresentati nelle fasce 20–39 e 40–59 anni.

Anche il numero medio di prescrizioni del TKI iniziale durante il follow-up varia in base al trattamento indice, oscillando da 5,4 (DS: 4,3) per bosutinib e 5,5 (DS: 5,3) per dasatinib fino a 8,3 (DS: 5,5) per nilotinib e 10,4 (DS: 11,8) per ponatinib.

Tabella 6. Caratteristiche della coorte per farmaco TKI iniziale.

Caratteristiche della coorte	Totale	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
Pazienti incidenti	609	303 (49,8%)	111 (18,2%)	142 (23,3%)	28 (4,6%)	25 (4,1%)
Maschi	338 (55,5%)	169 (50,0%)	63 (18,6%)	83 (24,6%)	13 (3,8%)	10 (3,0%)
Femmine	271 (44,5%)	134 (49,4%)	48 (17,7%)	59 (21,8%)	15 (5,5%)	15 (5,5%)
0-19 anni	14 (2,3%)	8 (57,1%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	-	-
20-39 anni	50 (8,2%)	3 (6,0%)	15 (30,0%)	24 (48,0%)	1 (2,0%)	7 (14,0%)
40-59 anni	173 (28,4%)	47 (27,2%)	46 (26,6%)	67 (38,7%)	4 (2,3%)	9 (5,2%)
60-79	293 (48,1%)	176 (60,1%)	43 (14,7%)	47 (16,0%)	19 (6,5%)	8 (2,7%)
≥80 anni	79 (13,0%)	69 (87,3%)	4 (5,1%)	1 (1,3%)	4 (5,1%)	1 (1,3%)
Età media (DS)	59,0 (14,0)	69,1 (15,1)	54,9 (15,5)	52,4 (14,5)	67,5 (10,5)	51,1 (14,5)
Prescrizioni media (DS)*	7,2 (6,4)	6,2 (4,9)	5,5 (5,3)	8,3 (5,5)	5,4 (4,3)	10,4 (11,8)

* Numero di prescrizioni medie del farmaco iniziale per paziente durante il follow-up complessivo di 6 anni.

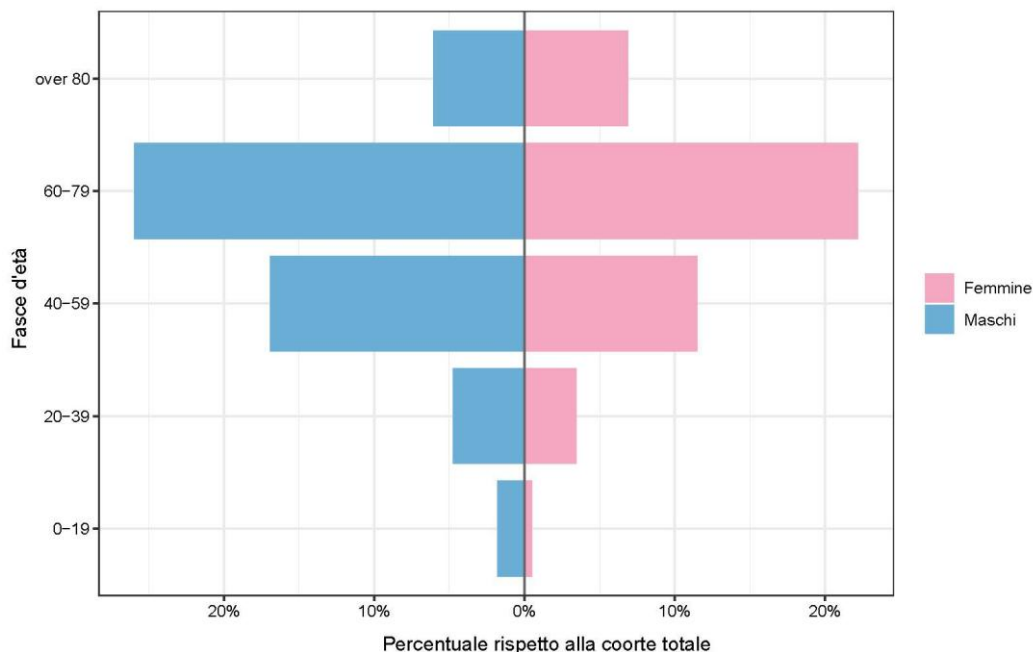


Figura 8. Caratteristiche della coorte per genere e fasce d'età.

Pattern di utilizzo dei farmaci TKI nella LMC

La **Tabella 7** e la **Figura 9** riassumono i pattern di trattamento con TKI nella coorte incidente. Nell'intera coorte, il 29,2% dei pazienti effettua almeno uno switch dal TKI indice a un altro TKI durante il follow-up. Complessivamente, il 25,3% dei pazienti incidenti presenta un'interruzione del TKI iniziale. Tra coloro che interrompono il trattamento, il 90,3% ha successivamente ripreso la terapia con un TKI, indicando che nella maggior parte dei casi l'interruzione è seguita da una riattivazione del trattamento piuttosto che da una interruzione definitiva.

Considerando la distribuzione di questi eventi in base al TKI indice, imatinib rappresenta il 49,8% dei pazienti incidenti e contribuisce alla quota più elevata di eventi: il 46,1% di tutti i pazienti che effettuano uno switch, il 48,1% di tutti i pazienti che interrompono il trattamento e il 46,8% di tutti i pazienti che riprendono la terapia dopo interruzione. Dasatinib rappresenta il 18,2% dei pazienti incidenti e contribuisce al 29,2% degli switch, al 23,4% delle interruzioni e al 23,0% delle riprese del trattamento. Nilotinib rappresenta il 23,3% dei pazienti incidenti e contribuisce al 15,7% degli switch, al 19,5% delle interruzioni e al 20,1% delle riprese. Bosutinib e ponatinib rappresentano quote più contenute di pazienti incidenti, pari rispettivamente al 4,6% e al 4,1%, e, coerentemente, quote minori anche degli eventi di switch (6,7% e 2,2%), di interruzione (5,8% e 3,2%) e di ripresa del trattamento (6,5% e 3,6%).

Tabella 7. Pattern di utilizzo dei farmaci TKI.

Pattern di trattamento con TKI	Totale	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
Pazienti incidenti	609 (100%)	303 (49,8%)	111 (18,2%)	142 (23,3%)	28 (4,6%)	25 (4,1%)
Pazienti con switch	178 (29,2%)	82 (46,1%)	52 (29,2%)	28 (15,7%)	12 (6,7%)	4 (2,2%)
Pazienti con interruzione	154 (25,3%)	74 (48,1%)	36 (23,4%)	30 (19,5%)	9 (5,8%)	5 (3,2%)
Pazienti con riavvio terapia	139 (90,3%)	65 (46,8%)	32 (23,0%)	28 (20,1%)	9 (6,5%)	5 (3,6%)

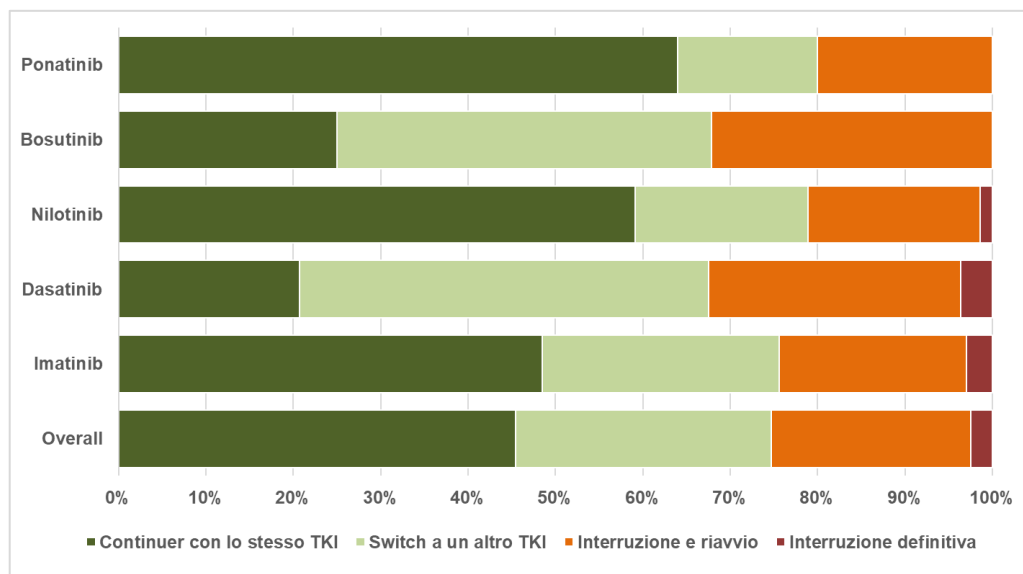


Figura 9. Pattern di utilizzo dei farmaci TKI.

Switch della terapia nella LMC

Lo switch terapeutico è stato osservato nel 29,2% della coorte incidente. Tra i pazienti che effettuano almeno uno switch, la quota maggiore proviene dal gruppo in trattamento iniziale con imatinib (46,1%), seguito da dasatinib (29,2%) e nilotinib (15,7%), mentre quote inferiori riguardano i pazienti che iniziano bosutinib (6,7%) e ponatinib (2,2%) (**Tabella 8**). Considerando complessivamente i pazienti che effettuano almeno uno switch, la maggior parte presenta un solo switch terapeutico (80,9%), mentre il 13,5% ne presenta due e il 5,6% tre o più. Il tempo medio al primo switch è pari a circa un anno (409,9 giorni; DS: 342,3) e varia in base al TKI indice, da 354,0 giorni per imatinib a 494,6 giorni per dasatinib, 433,4 giorni per nilotinib e 657,0 giorni per ponatinib, con un'ampia variabilità coerente con l'eterogeneità dei percorsi clinici nella pratica assistenziale.

Le destinazioni del primo switch differiscono in base al TKI iniziale (**Tabella 9 e Figura 10**). Nei pazienti che iniziano imatinib, il primo switch è diretto più frequentemente verso dasatinib (12,9%), seguito da nilotinib (7,3%) e bosutinib (6,3%). Tra i pazienti che iniziano dasatinib, il primo switch è prevalentemente verso ponatinib (22,5%). Nei pazienti che iniziano nilotinib, il primo switch è diretto soprattutto verso dasatinib (8,5%) e ponatinib (7,0%), con passaggi meno frequenti verso imatinib e bosutinib (entrambi 2,1%). Nei pazienti che iniziano bosutinib, il primo switch è più spesso diretto verso imatinib (17,9%) e ponatinib (14,3%). Nei pazienti che iniziano ponatinib, il primo switch è complessivamente poco frequente ed è diretto verso bosutinib (8,0%) oppure verso imatinib e nilotinib (4,0% ciascuno) (**Figura 11**).

Tali risultati consentono di quantificare con precisione la tempistica e la destinazione degli switch, ad esempio il frequente passaggio da imatinib ai TKI di seconda generazione, ma non sono però in grado di confermare in modo indipendente i determinanti clinici che sottendono tali transizioni. Studi clinici pubblicati in letteratura internazionale LMC sono in grado di correlare esplicitamente gli switch a intolleranza al farmaco, nel 41%–68% dei casi, o a resistenza al farmaco, nel 26%–31%.

Tabella 8. Caratteristiche dello switch in terapia nella LMC.

Pattern di switch terapia	Totale	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
Pazienti incidenti, n	609	303	111	142	28	25
Pazienti con switch, (%)	178 (29,2%)	82 (46,1%)	52 (29,2%)	28 (15,7%)	12 (6,7%)	4 (2,2%)
1 switch	144 (80,9%)	64 (44,4%)	42 (29,2%)	23 (16,0%)	11 (7,6%)	4 (2,8%)
2 switch	24 (13,5%)	13 (54,2%)	7 (29,2%)	4 (16,7%)	-	-
3+ switch	10 (5,6%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	-
Giorni al primo switch, media (DS)	409,9 (342,3)	354,0 (299,8)	494,6 (471,5)	433,4 (355,0)	357,7 (243,0)	657,0 (516,9)

Tabella 9. Pattern di switch in terapia nella LMC.

Primo pattern di switch	Farmaco di destinazione dello switch				
Trattamento TKI iniziale*	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
Imatinib (1a gen)	-	39 (12,9%)	22 (7,3%)	19 (6,3%)	2 (0,7%)
Dasatinib (2a gen)	9 (8,1%)	-	10 (9,0%)	8 (7,2%)	25 (22,5%)
Nilotinib (2a gen)	3 (2,1%)	12 (8,5%)	-	3 (2,1%)	10 (7,0%)
Bosutinib (2a gen)	5 (17,9%)	1 (3,6%)	2 (7,1%)	-	4 (14,3%)
Ponatinib (3a gen)	1 (4,0%)	-	1 (4,0%)	2 (8,0%)	-

* Percentuali calcolate su ciascun campione iniziale di farmaco TKI

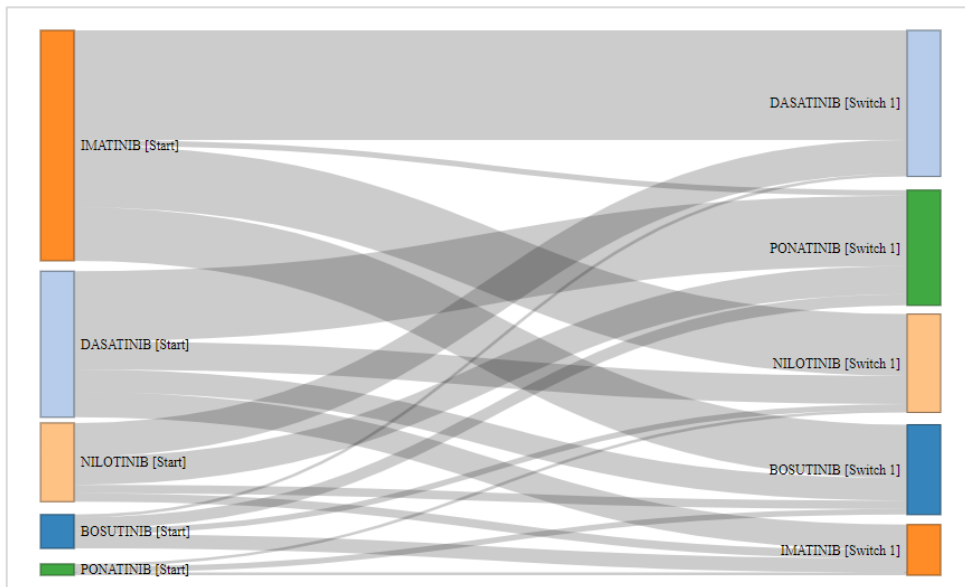


Figura 10. Distribuzione dello switch in terapia.

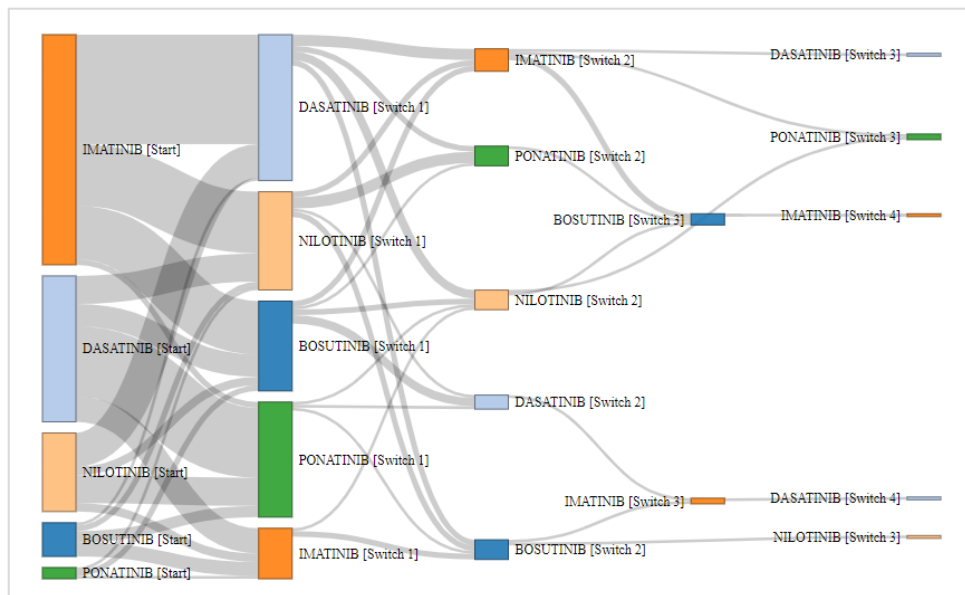


Figura 11. Linee di switch in terapia.

Interruzione del trattamento nella LMC

Il presente report analizza i pattern di interruzione del trattamento, considerando che il percorso terapeutico e le eventuali interruzioni nella LMC trattata con TKI sono generalmente definiti dal clinico sulla base delle linee guida europee e del RCP di ciascun medicinale (**Figura 12**).

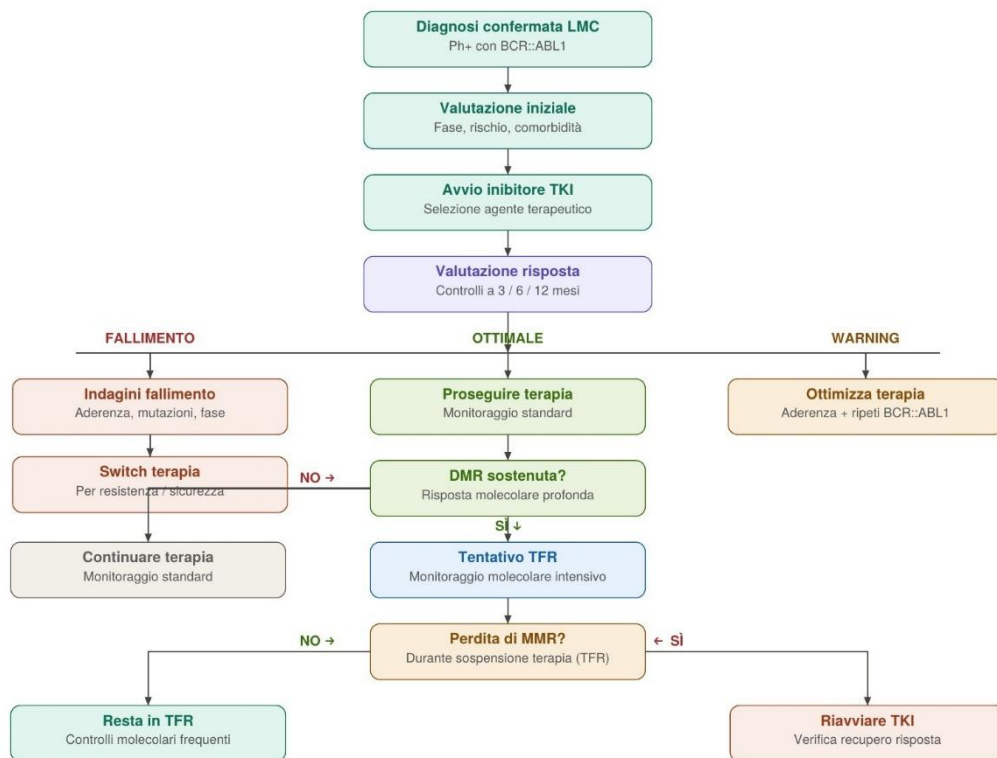
Nella coorte incidente, il 25,3% dei pazienti presenta almeno un'interruzione del TKI iniziale durante il follow-up (**Tabella 10**). Tra i pazienti con interruzione, gli eventi risultano distribuiti tra i diversi trattamenti indice, con il 48,1% osservato nei pazienti che iniziano imatinib, il 23,4% in quelli che iniziano dasatinib e il 19,5% in quelli che iniziano nilotinib, mentre bosutinib e ponatinib contribuiscono con quote più contenute, pari rispettivamente al 5,8% e al 3,2%. Il tempo medio alla prima interruzione è pari complessivamente a circa 283 giorni (DS: 281) e varia in base al TKI iniziale, con tempi medi più lunghi per imatinib e dasatinib, intorno a 334–337 giorni, e più brevi per nilotinib e ponatinib, intorno a 233–239 giorni.

Le analisi di sensibilità, condotte utilizzando diverse soglie temporali, mostrano che le interruzioni precoci sono relativamente poco frequenti, ma tendono ad accumularsi progressivamente nel tempo: il 6,5% dei pazienti con interruzione interrompe entro 30 giorni, il 14,3% entro 60 giorni e il 19,5% entro 90 giorni; entro 180 giorni si verifica già il 49,4% delle interruzioni, mentre il 92,2% si osserva entro 2 anni e il 96,1% entro 3 anni (**Tabella 11**).

Le **Figure 13, 14, 15 e 16** forniscono una rappresentazione *time-to-event* della sopravvivenza libera da interruzione nei primi tre anni, indicando che la maggior parte delle interruzioni si verifica entro i primi due anni. In generale, i pazienti con interruzione sono prevalentemente di sesso maschile (63%) e presentano una distribuzione per età concentrata nelle fasce più avanzate, con il 29,9% di età compresa tra 40 e 59 anni ed il 48,1% tra 60 e 79 anni, a conferma del fatto che, nella pratica clinica, gli eventi di interruzione si osservano prevalentemente nei pazienti adulti (**Tabella 12**).

Percorso Terapeutico nella Leucemia Mieloide Cronica (LMC)

Linee guida per decisori sanitari — adattato dalle raccomandazioni ELN



LEGENDA:

- Diagnosi e avvio terapia
- Valutazione periodica
- Azione urgente (fallimento / riavvio TKI)
- Warning / ottimizzazione
- Risposta ottimale / DMR
- Sospensione terapia (TFR)
- Continuazione con monitoraggio

SIGLE: TKI: Inibitore Tirocin-Chinasi | BCR::ABL1: Marcatore molecolare LMC | DMR: Risposta Molecolare Profonda | MMR: Risposta Molecolare Maggiore | TFR: Remissione

Figura 12. Percorso terapeutico e interruzioni del trattamento secondo le linee guida europee.

Tabella 10. Pattern di interruzione del trattamento.

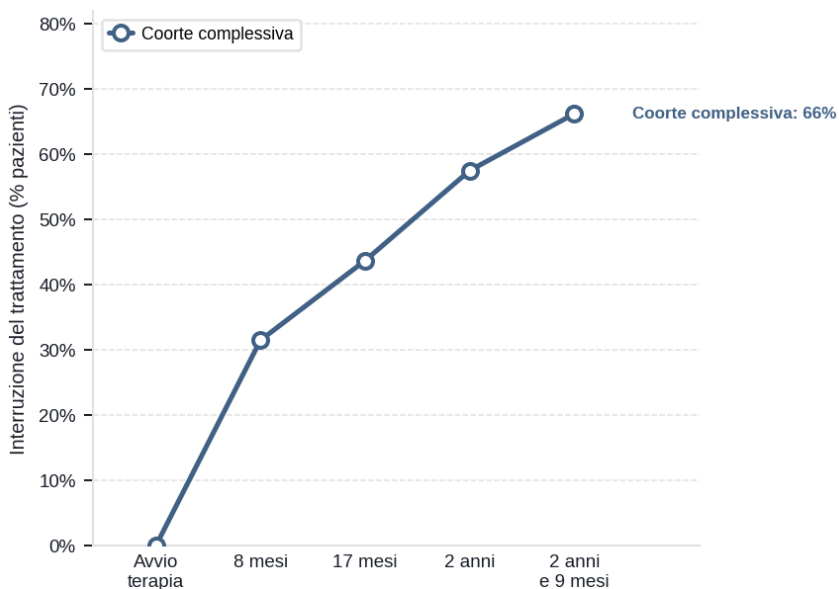
Pattern di interruzione del trattamento	Totale	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
Pazienti incidenti	609	303	111	142	28	25
Pazienti con interruzione, (%)	154 (25,3%)	74 (48,1%)	36 (23,4%)	30 (19,5%)	9 (5,8%)	5 (3,2%)
Giorni alla prima interruzione, media (DS)	283,4 (281,0)	334,2 (351,6)	337,3 (320,1)	238,6 (204,4)	273,7 (198,5)	233,2 (330,4)

Tabella 11. Pattern di interruzione del trattamento in base ai gap temporali.

Pattern di interruzione del trattamento	Totale	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
Pazienti con interruzione	154	74 (48,1%)	36 (23,4%)	30 (19,5%)	9 (5,8%)	5 (3,2%)
Interruzione entro 30 giorni	10 (6,5%)	5 (50,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	-	1 (10,0%)
Interruzione entro 60 giorni	22 (14,3%)	10 (45,5%)	7 (31,8%)	4 (18,2%)	-	1 (4,5%)
Interruzione entro 90 giorni	30 (19,5%)	13 (43,3%)	8 (26,7%)	6 (20,0%)	-	3 (10,0%)
Interruzione entro 120 giorni	37 (24,0%)	16 (43,2%)	8 (21,6%)	8 (21,6%)	2 (5,4%)	3 (8,1%)
Interruzione entro 150 giorni	54 (35,1%)	25 (46,3%)	13 (24,1%)	10 (18,5%)	3 (5,6%)	3 (5,6%)
Interruzione entro 180 giorni	76 (49,4%)	35 (46,1%)	15 (19,7%)	17 (22,4%)	5 (6,6%)	4 (5,3%)
Interruzione entro 2 anni	142 (92,2%)	68 (47,9%)	33 (23,2%)	28 (19,7%)	9 (6,3%)	4 (2,8%)
Interruzione entro 3 anni	148 (96,1%)	70 (47,3%)	35 (23,6%)	29 (19,6%)	9 (6,1%)	5 (3,4%)

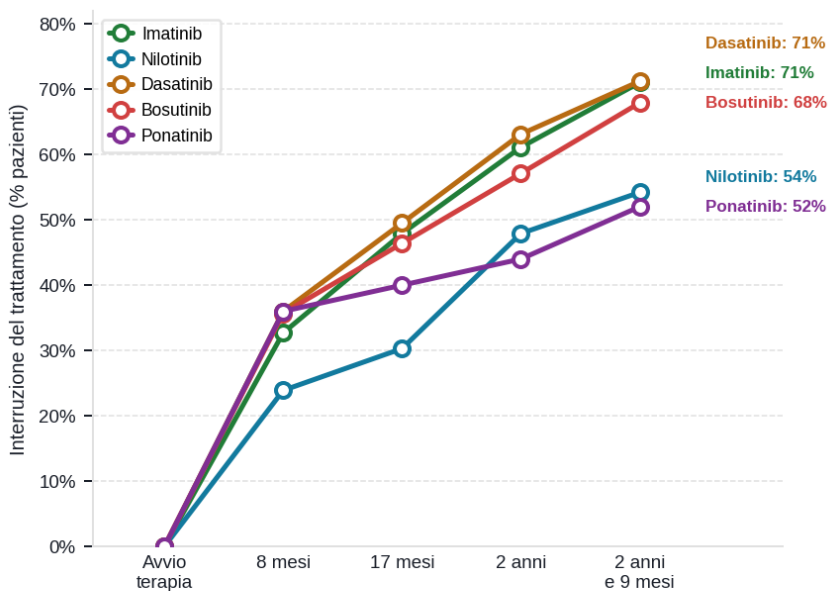
Tabella 12. Caratteristiche dei pazienti che interrompono il trattamento.

Caratteristiche dei pazienti	Totale	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
Pazienti con interruzione	154	74 (48,1%)	36 (23,4%)	30 (19,5%)	9 (5,8%)	5 (3,2%)
Maschi	97 (63,0%)	48 (64,9%)	22 (61,1%)	20 (66,7%)	4 (44,4%)	3 (60,0%)
Femmine	57 (37,0%)	26 (35,1%)	14 (38,9%)	10 (33,3%)	5 (55,6%)	2 (40,0%)
0-19 anni	5 (3,2%)	3 (4,1%)	1 (2,8%)	1 (3,3%)	-	-
20-39 anni	15 (9,7%)	-	4 (11,1%)	7 (23,3%)	1 (11,1%)	3 (60,0%)
40-59 anni	46 (29,9%)	11 (14,9%)	15 (41,7%)	18 (60,0%)	2 (22,2%)	-
60-79 anni	74 (48,1%)	47 (63,5%)	16 (44,4%)	4 (13,3%)	5 (55,6%)	2 (40,0%)
≥80 anni	14 (9,1%)	13 (17,6%)	-	-	1 (11,1%)	-



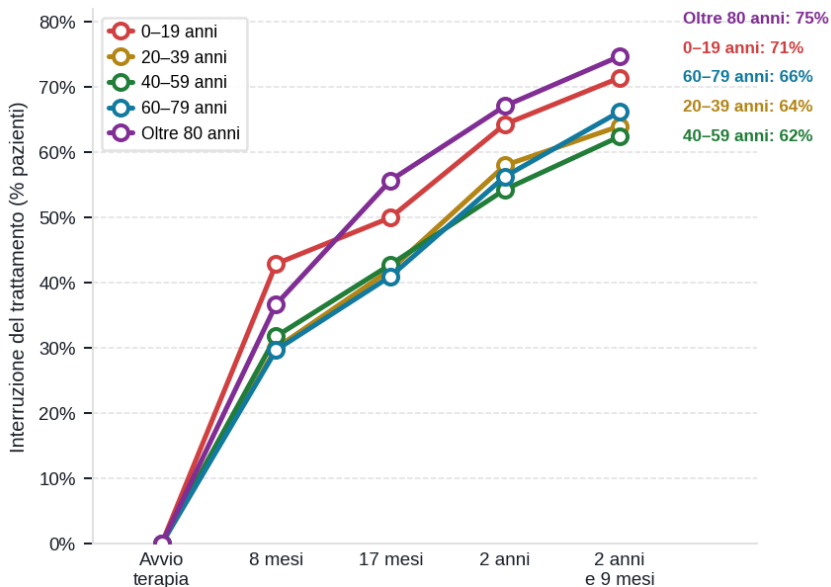
Pazienti all'avvio: 609 | n a 8 mesi: 417 | n a 17 mesi: 343 | n a 2 anni: 259 | n a 2 anni e 9 mesi: 206

Figura 13. Tempo all'interruzione del trattamento.



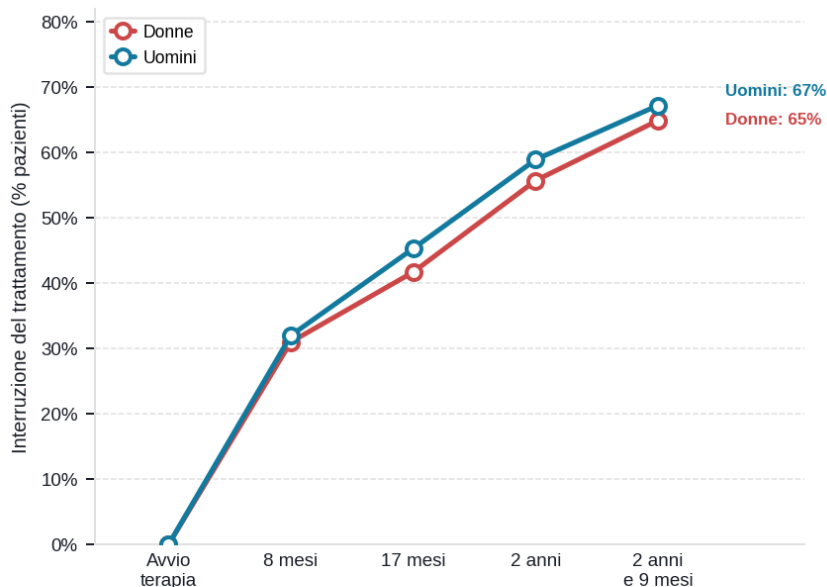
Pazienti all'avvio: Imatinib: 303 | Nilotinib: 142 | Dasatinib: 111 | Bosutinib: 28 | Ponatinib: 25

Figura 14. Tempo all'interruzione del trattamento stratificato per farmaco.



Pazienti all'avvio: 0-19 anni: 14 | 20-39 anni: 50 | 40-59 anni: 173 | 60-79 anni: 293 | Oltre 80 anni: 79

Figura 15. Tempo all'interruzione del trattamento stratificato per fasce d'età.



Donne: 271 pazienti all'avvio | Uomini: 338 pazienti all'avvio

Figura 16. Tempo all'interruzione del trattamento stratificato per genere.

Predittori del rischio di interruzione del trattamento nella LMC

Pertanto, attraverso l'utilizzo di banche dati amministrative, è possibile applicare modelli longitudinali di identificazione di predittori di rischio nel *long-term*. Nello specifico, nel presente report è stato possibile individuare predittori demografici e farmacologici di interruzione precoce del trattamento farmacologico con TKI nella LMC.

La **Tabella 13** e la **Figura 17** riportano il modello di Cox a rischi proporzionali aggiustato per il tempo alla prima interruzione del TKI iniziale, includendo sesso, classe di età, un indicatore di switch tempo-dipendente e il TKI iniziale. Nel complesso, il modello suggerisce che il rischio di interruzione differisce in base al sesso del paziente e alla scelta del TKI iniziale, mentre la classe di età e lo switch terapeutico non risultano associati in modo statisticamente significativo a un'interruzione più precoce della terapia con TKI.

I pazienti di sesso maschile presentano un rischio di interruzione della terapia superiore del 44% rispetto alle femmine (HR 1,44; $p=0,031$). Sebbene la letteratura sulla LMC riporti una maggiore incidenza nei maschi, le evidenze cliniche disponibili nelle fonti in bibliografia suggeriscono che il sesso femminile rappresenti un forte predittore del raggiungimento di risposte molecolari profonde e stabili, il che potrebbe spiegare indirettamente la maggiore persistenza al trattamento osservata nella sottocoorte femminile.

Per quanto riguarda i fattori farmacologici, il modello identifica dasatinib come fattore di rischio significativo per un'interruzione (HR 1,49; $p=0,043$). I dati clinici pubblicati in letteratura chiariscono che tale rischio è in larga misura sostenuto dai versamenti pleurici, evento avverso specificamente associato a dasatinib, che nella pratica clinica reale determina spesso pause terapeutiche con maggiore frequenza rispetto a quanto osservato nei trial controllati.

Al contrario, l'avvio del trattamento con nilotinib risulta associato a un rischio significativamente inferiore (HR 0,61; $p=0,022$) ed è risultato efficace e relativamente sicuro anche nei pazienti anziani, con elevate percentuali di mantenimento della dose.

Tabella 13. Predittori del rischio di interruzione del trattamento (Modello di Cox).

Predittori di interruzione precoce - Modello di Cox	Adjusted HR (CI 95%)	P value
Sesso: maschio vs femmina (rif.)	1,44 (1,03–2,02)	0,031*
Età: 20-39 vs 0-19 (rif.)	0,76 (0,25–2,35)	0,637
Età: 40-59 vs 0-19 (rif.)	0,66 (0,24–1,84)	0,428
Età: 60-79 vs 0-19 (rif.)	0,60 (0,22–1,64)	0,322
Età: oltre 80 vs 0-19 (rif.)	0,50 (0,17–1,52)	0,225
Switch (time-dependent): Sì vs No (rif.)	0,58 (0,27–1,23)	0,156
Farmaco iniziale: IMATINIB vs tutti gli altri TKI iniziali	1,09 (0,77–1,55)	0,616
Farmaco iniziale: DASATINIB vs tutti gli altri TKI iniziali	1,49 (1,01–2,20)	0,043*
Farmaco iniziale: BOSUTINIB vs tutti gli altri TKI iniziali*	1,50 (0,76–2,96)	0,240
Farmaco iniziale: NILOTINIB vs tutti gli altri TKI iniziali	0,61 (0,40–0,93)	0,022*
Farmaco iniziale: PONATINIB vs tutti gli altri TKI iniziali	0,75 (0,28–1,97)	0,557

* Un valore p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Abbreviazioni: HR, Hazard Ratio; rif., valore di riferimento; TKI, inibitori della tirosin-chinasi.

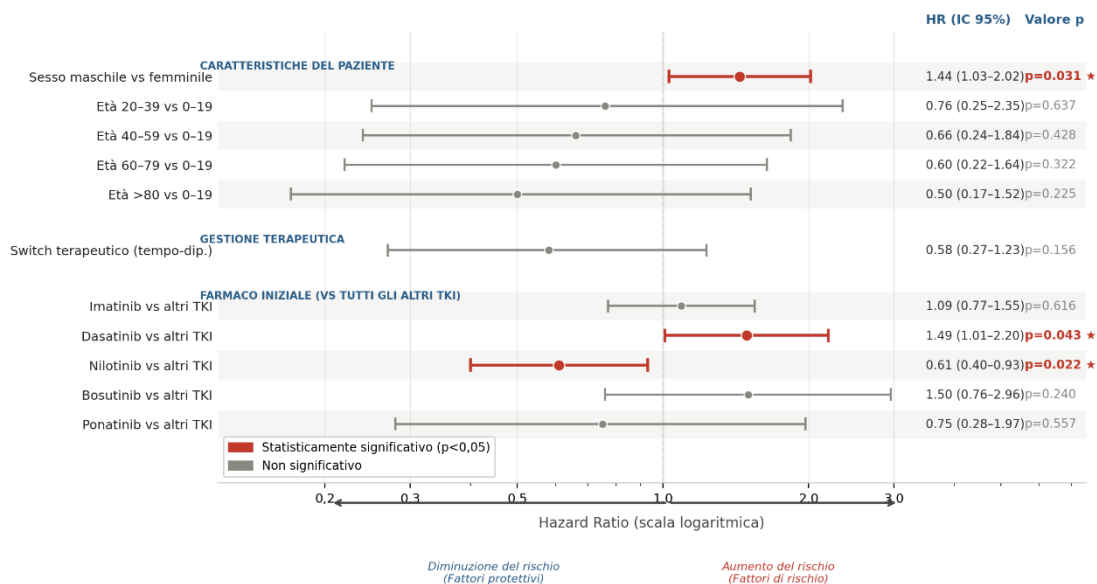


Figura 17. Predittori del rischio di interruzione del trattamento (Forest plot).

Riavvio del trattamento nella LMC

Dopo una prima interruzione del farmaco TKI iniziale, la ripresa del trattamento risulta molto frequente nella coorte incidente. Complessivamente, il 90,3% dei pazienti con interruzione riprende successivamente la terapia, indicando che la maggior parte degli eventi di interruzione rilevati nei dati amministrativi è seguita da una riattivazione del trattamento piuttosto che da una interruzione definitiva (**Tabella 14**). Gli eventi di ripresa risultano distribuiti tra i diversi TKI indice in modo sostanzialmente coerente con la distribuzione delle interruzioni. In particolare, il 46,8% di tutti i pazienti che riprendono il trattamento ha iniziato con imatinib, il 23,0% con dasatinib e il 20,1% con nilotinib, mentre quote più contenute si osservano per bosutinib (6,5%) e ponatinib (3,6%). Il tempo medio tra interruzione e ripresa è relativamente breve e comparabile tra i diversi TKI iniziali, con una media complessiva di circa 112 giorni, suggerendo che la ripresa avviene generalmente entro pochi mesi dall'evento di interruzione.

Il diagramma di Sankey (**Figura 18**) fornisce una sintesi visiva di questi pattern, collegando ciascun farmaco TKI iniziale ai due possibili stati successivi all'interruzione, ossia ripresa o mancata ripresa del trattamento. La figura evidenzia la netta prevalenza del percorso di "ripresa" in tutti i gruppi di trattamento iniziale.

Complessivamente, l'elevato tasso di ripresa della terapia suggerisce che la maggior parte delle interruzioni rilevate nei dati amministrativi non corrisponda a una interruzione definitiva, ma piuttosto a pause temporanee del trattamento. In assenza del collegamento con dati clinici non è possibile distinguere se tali gap riflettano una pausa guidata dal clinico per la gestione della tossicità, un tentativo programmato di *treatment-free remission* (TFR), oppure una mancata aderenza del paziente. L'integrazione con database clinici consentirebbe invece di investigarne la motivazione, riportando informazioni di dettaglio, quali aggiustamenti di dose per la gestione della tossicità nei pazienti anziani o la dinamica della ricaduta molecolare dopo un tentativo di TFR. (**Figura 19**).

Tabella 14. Pattern di riavvio del trattamento.

Pattern di riavvio della terapia con TKI	Totale	Imatinib (1a gen)	Dasatinib (2a gen)	Nilotinib (2a gen)	Bosutinib (2a gen)	Ponatinib (3a gen)
Pazienti incidenti	609	303 (49,8%)	111 (18,2%)	142 (23,3%)	28 (4,6%)	25 (4,1%)
Pazienti con interruzione	154 (25,3%)	74 (48,1%)	36 (23,4%)	30 (19,5%)	9 (5,8%)	5 (3,2%)
Pazienti con riavvio	139 (90,3%)	65 (46,8%)	32 (23,0%)	28 (20,1%)	9 (6,5%)	5 (3,6%)
Giorni al riavvio, media (DS)	111,8 (65,1)	122,2 (77,8)	112,6 (55,1)	118,0 (56,4)	105,3 (73,8)	100,8 (62,5)

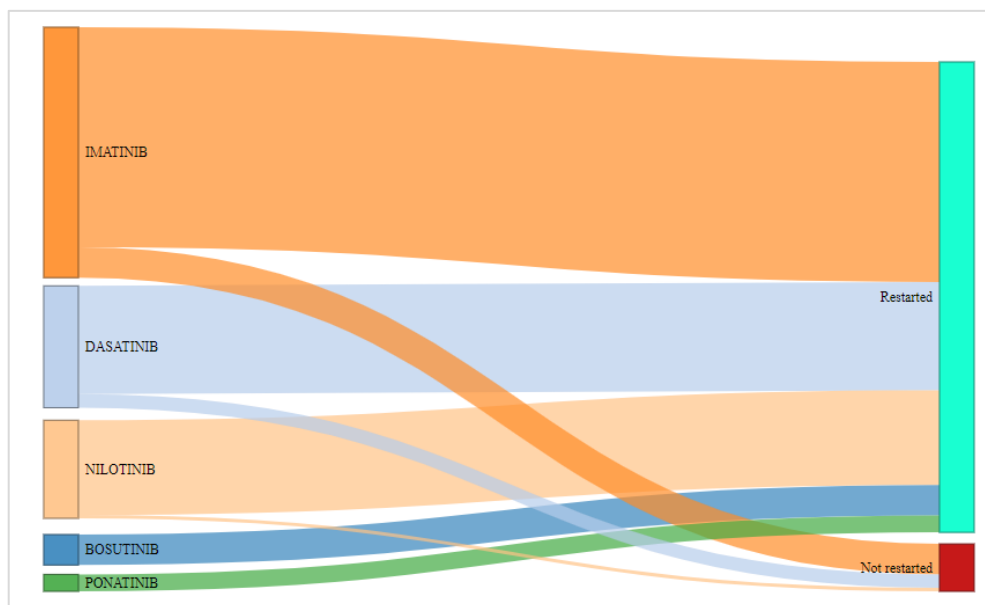


Figura 18. Stratificazione dei pattern di riavvio del trattamento per farmaco.

Dal dato amministrativo all'evidenza clinica: il divario strutturale nella LMC

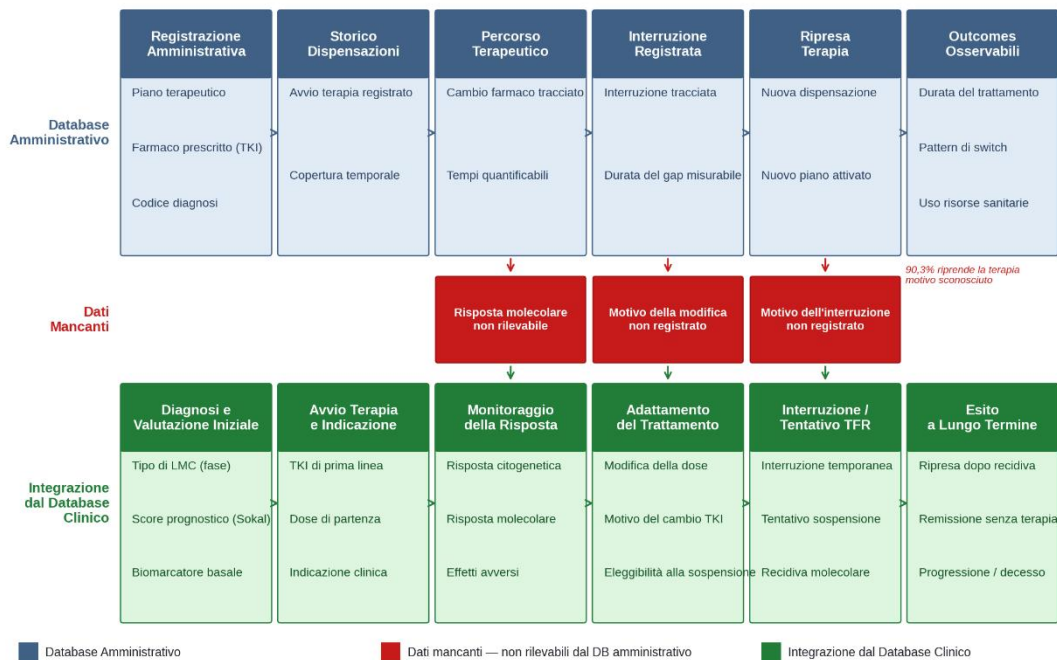


Figura 19. Dal dato amministrativo all'evidenza clinica: il divario strutturale nella LMC.

Conclusioni

La qualità delle decisioni di governance dipende dalla qualità delle evidenze su cui si fondano. I risultati del presente report articolano questa affermazione in tre indicazioni operative per la governance sanitaria, con particolare riferimento a quella farmaceutica.

In primo luogo, i database amministrativi offrono ciò che nessun'altra fonte è in grado di garantire alla stessa scala: una visione longitudinale e di popolazione su incidenza, prevalenza, pattern prescrittivi e aderenza terapeutica. I risultati del presente report confermano la solidità di questo contributo: le evidenze in Regione Campania sono coerenti con i riferimenti nazionali e internazionali, dimostrando che i sistemi informativi amministrativi possono produrre evidenze epidemiologiche affidabili e orientare scelte di governance farmaceutica.

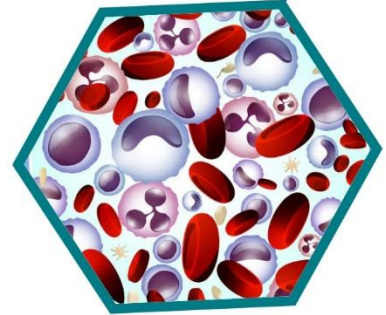
In secondo luogo, il limite strutturale dei database amministrativi emerge con nettezza dal risultato più rilevante di questo report: circa il 90% dei pazienti che interrompe il trattamento lo riprende entro 112 giorni. È un dato preciso, ma clinicamente muto, incapace di distinguere tra tossicità gestita, remissione senza trattamento e non aderenza. Senza dati clinici integrativi, l'*outcome research* accumula misure senza produrre evidenze.

In terzo luogo, per una governance farmaceutica efficace e basata sulle reali evidenze, investire nella qualità epistemica dei dati è oggi più urgente che investire nella loro quantità. Costruire infrastrutture di collegamento tra database amministrativi e registri clinici capaci di restituire il *patient journey* in real world è la condizione necessaria affinché l'*outcome research* possa trasformare i *Real World Data* in *Real World Evidence* e orientare decisioni di governance sanitaria fondate, appropriate e sostenibili.

Bibliografia

- Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025 Aug;39(8):1797-1813. doi: 10.1038/s41375-025-02664-w.
- Baccarani M, Abruzzese E, Accurso V, Albano F, Annunziata M, Barulli S, et al. Managing chronic myeloid leukemia for treatment-free remission: a proposal from the GIMEMA CML WP. *Blood Adv*. 2019 Dec 23;3(24):4280-4290. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000865.
- Bourne G, Diebold K, Bascug G, Knapp J, Espinoza-Gutarra M, Vachhani P, et al. Real-World Evidence of Treatment-Free Remission Strategies and Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2025 Jun 26;17(13):2148. doi: 10.3390/cancers17132148.
- Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015 Sep;29(9):1823-31. doi: 10.1038/leu.2015.152.
- Chronic myeloid leukemia. Orphanet portal. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/521>
Accessed on: 10 January 2026
- Claudiani S, Janssen JJWM, Byrne J, Smith G, Blijlevens N, Raghavan M, et al. A retrospective observational research study to describe the real-world use of bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in the United Kingdom and the Netherlands. *Eur J Haematol*. 2022 Jul;109(1):90-99. doi: 10.1111/ejh.13775.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2333-40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
- Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023 Nov;37(11):2150-2167. doi: 10.1038/s41375-023-02048-y.
- Devos T, Deeren D, Theunissen K, Selleslag D, Bailly B, Havelange V, et al. Real-world outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia or chronic myeloid leukemia treated with ponatinib - final 6-year results from a Belgian registry. *Hematology*. 2025 Dec;30(1):2534196. doi: 10.1080/16078454.2025.2534196.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2408-17. doi: 10.1056/NEJMoa062867.
- Eckrote MJ, Nielson CM, Lu M, Alexander T, Gupta RS, Low KW, et al. Linking clinical trial participants to their U.S. real-world data through tokenization: A practical guide. *Contemp Clin Trials Commun*. 2024 Aug 17;41:101354. doi: 10.1016/j.conctc.2024.101354.
- Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Abruzzese E, Kelly KR, Oehler VG, et al. Efficacy and safety of bosutinib in previously treated patients with chronic myeloid leukemia: final results from the BYOND trial. *Leukemia*. 2024 Oct;38(10):2162-2170. doi: 10.1038/s41375-024-02372-x.
- Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM, Hoogendoorn M, Roosma TJA, Willemsen SP, et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017 Nov;102(11):1842-1849. doi: 10.3324/haematol.2017.174953.
- Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Intermesoli T, D'Adda M, et al. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients treated front-line with nilotinib: 10-year followup of the GIMEMA CML 0307 study. *Haematologica*. 2022 Oct 1;107(10):2356-2364. doi: 10.3324/haematol.2021.280175.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):917-927. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul

- 1;28(suppl_4):iv41-iv51. doi: 10.1093/annonc/mdx219. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv261. doi: 10.1093/annonc/mdy159.
- Hochhaus A, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, Goh YT, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2024 Sep 12;391(10):885-898. doi: 10.1056/NEJMoa2400858.
- Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015 Apr;94 Suppl 2:S241-7. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2.
- Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, Lipton JH, Turkina AG, Moiraghi EB, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1631-1642. doi: 10.1038/s41375-021-01260-y.
- Italian Medicine Agency. AIFA monitoring registers and treatment plans. Available from: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1> Accessed on 10 february 2026.
- Latagliata R, Attolico I, Trawinska MM, Capodanno I, Annunziata M, Elena C, et al. Bosutinib in the real-life treatment of chronic myeloid leukemia patients aged >65 years resistant/intolerant to previous tyrosine-kinase inhibitors. *Hematol Oncol*. 2021 Aug;39(3):401-408. doi: 10.1002/hon.2851.
- Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):612-21. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00080-2.
- Luciano L, Latagliata R, Gugliotta G, Annunziata M, Tiribelli M, Martino B, et al. Efficacy and safety of nilotinib as frontline treatment in elderly (> 65 years) chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. *Ann Hematol*. 2023 Jun;102(6):1375-1382. doi: 10.1007/s00277-023-05159-9.
- Michiels S, Tricas-Sauras S, Salaroli A, Bron D, Lewalle P, Vanschoenbeek K, et al. Imatinib Adherence and Persistence in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Belgium: Evidence from Real-World Data. *Patient Prefer Adherence*. 2024 Sep 25;18:1991-2006. doi: 10.2147/PPA.S472478.
- Nguyen C, Zheng H, Grabner M, Barron J, Dixon RW, Cziraky M, et al. Integration of administrative claims and clinical data to advance real-world evidence generation in oncology. *Curr Med Res Opin*. 2025 Apr;41(4):671-681. doi: 10.1080/03007995.2025.2482665.
- Pajjep M, Conte C, Huguet F, Gauthier M, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Patterns of Tyrosine Kinase Inhibitor Utilization in Newly Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia: An Exhaustive Population-Based Study in France. *Front Oncol*. 2021 Sep 30;11:675609. doi: 10.3389/fonc.2021.675609.
- Rasmussen L, Wettermark B, Steinke D, Pottgård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022 Oct;31(10):1015-1026. doi: 10.1002/pds.5490.
- Schroer AE, Javadi T, Mehta A, Torlak F, McFarland JR 3rd, Kumar G, et al. Longitudinal analysis of usage and public awareness of tyrosine kinase inhibitors for CML. *Front Oncol*. 2025 Nov 17;15:1711453. doi: 10.3389/fonc.2025.1711453.
- Tan BK, Bee PC, Chua SS, Chen LC. Monitoring and Improving Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Nov 18;15:2563-2575. doi: 10.2147/PPA.S269355.
- Toptas T, Demirtas D, Yanik AM, Candan O, Arikan F, Salim S, et al. Second-line use of dasatinib and nilotinib in a real-world patient population with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Hematology*. 2025 Dec;30(1):2478344. doi: 10.1080/16078454.2025.2478344.



CIRFF - Università degli Studi di Napoli Federico II
via Domenico Montesano, 49 - Napoli