

RWE in oncologia: uso dei database per identificare i sottotipi molecolari del cancro mammario metastatico in Italia

Valentina Perrone¹, Maria Cappuccilli¹, Melania Leogrande¹, Stefania Saragoni¹, Andrea Cinti Luciani¹, Sandro Barni², Luca Degli Esposti¹; on behalf of the STREAM group

¹CliCon S.r.l. Società Benefit, Health, Economics & Outcomes Research, Bologna - Italy

²Primario Emerito di Oncologia, ASST BG Ovest Ospedale Treviglio, Treviglio - Italy

RWE in oncology: use of databases to identify molecular subtypes of metastatic breast cancer in Italy

Introduction: The use of Real-World Evidence (RWE) is gaining increasing relevance in oncology, offering a complementary perspective to randomised clinical trials (RCTs). In Italy, administrative databases represent a promising source to explore treatment patterns and distribution of molecular subtypes in metastatic breast cancer (mBC). This study was aimed at evaluating the feasibility and accuracy of using administrative data to identify and characterise molecular subtypes of mBC in a setting of real clinical practice in Italy.

Methods: Retrospective observational study conducted on a sample of about 4 million assisted patients. Data from different administrative flows were used to identify patients with mBC and to assign them to one of the three main molecular subtypes (HR+/HER2-, HER2+, TNBC) through the use of proxies based on prescriptions of drugs and diagnostic codes.

Results: Between January 2019 and June 2023, the observed distribution of subtypes was HR+/HER2- (74%), HER2+ (15%), and TNBC (11%), in line with the ranges reported in the literature. The model demonstrated a high concordance with pre-existing epidemiological data.

Conclusions: Administrative data are confirmed as a valid resource to describe the molecular landscape of mBC in Italy. The RWE emerges as a crucial tool to support clinical and regulatory decisions, promoting the approach of personalised medicine and the optimisation of healthcare resources.

Keywords: Administrative databases, Metastatic breast cancer, Molecular subtypes of breast cancer, Real-World Evidence

Introduzione

Negli ultimi anni, il panorama della ricerca oncologica ha subito una trasformazione significativa grazie all'adozione della Real-World Evidence (RWE), vale a dire l'evidenza generata dall'analisi di dati derivati dal mondo reale, come cartelle cliniche elettroniche, registri di pazienti, studi osservazionali, dati amministrativi e persino informazioni provenienti dai dispositivi indossabili. La RWE offre una visione complementare che riflette l'utilizzo e l'impatto effettivi dei trattamenti nella pratica clinica quotidiana. Anche se l'utilizzo della RWE in ambito oncologico sia a livello nazionale che internazionale resta ancora circoscritto, diversi sono i benefici che se ne potrebbero trarre a supporto della ricerca basata sui trial

clinici randomizzati (RCT). Durante il congresso ESMO 2023, gli esperti del gruppo di lavoro ESMO Real-World Data and Digital Health hanno evidenziato il crescente numero di studi da Real-World Data (RWD) pubblicati, da 328 nel 2020 a 502 nel 2022 (1).

Se, per molti anni, i RCT hanno rappresentato il vertice della piramide dell'evidenza richiesta dalle autorità regolatorie internazionali come la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'European Medicines Agency (EMA) per l'approvazione e l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi farmaci (2), nel tempo è emersa la necessità di integrare i risultati dei trial clinici controllati con RWD da pazienti non selezionati (3).

La RWE consente una maggiore rappresentatività delle popolazioni analizzate, perché fotografa la reale pratica clinica di pazienti che spesso sono esclusi dai RCT, come anziani, pazienti affetti da comorbidità o coloro che appartengono a minoranze etniche. Uno studio pubblicato su JAMA Oncology ha evidenziato come i dati RWE abbiano permesso di valutare l'efficacia dell'immunoterapia in pazienti anziani con carcinoma polmonare avanzato, una coorte di pazienti spesso

Received: April 23, 2025

Accepted: July 25, 2025

Published online: September 5, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Perrone

email: valentina.perrone@clicon.it



esclusa dai RCT (4). In Italia, un recente report dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha segnalato alcune differenze nelle caratteristiche al baseline (sesso, età e performance status secondo lo score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tra i pazienti dei registri oncologici AIFA e quelli arruolati in RCT relativi agli stessi farmaci per le medesime indicazioni terapeutiche (5,6). Pertanto, il ruolo della RWE a integrazione dei trial emerge anche nella valutazione delle terapie, in quanto i dati raccolti nel mondo reale sono in grado di riportare una fotografia dell'efficacia dei trattamenti e del loro effettivo utilizzo nella pratica clinica quotidiana. I RCT contemplano, invece, condizioni controllate nell'arruolamento dei pazienti, anche a protezione dei più fragili che di norma non vengono considerati eleggibili nei trial clinici. In tale contesto, due analisi successive condotte negli Stati Uniti sui registri Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare hanno comprovato l'efficacia del trattamento con trastuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo nella reale pratica clinica. Tuttavia, tali studi hanno messo in luce una sottoutilizzazione del farmaco nelle pazienti anziane e in quelle di razza afroamericana, portando alla luce significative disparità nella distribuzione del trattamento (7,8). Uno studio recentissimo, pubblicato su *Nature Medicine* nel gennaio 2025, affronta la questione della limitata generalizzabilità dei risultati degli studi clinici randomizzati ai pazienti oncologici nel mondo reale. Gli Autori hanno sviluppato "TrialTranslator", una piattaforma basata sull'intelligenza artificiale progettata per valutare sistematicamente quanto i risultati dei RCT siano applicabili ai pazienti reali. Utilizzando un ampio database di cartelle cliniche elettroniche provenienti da Flatiron Health, il modello ha emulato 11 RCT di riferimento che analizzavano regimi antitumorali considerati standard di cura per le quattro neoplasie solide avanzate più comuni negli Stati Uniti: carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, carcinoma mammario metastatico, carcinoma prostatico metastatico e carcinoma coloretale metastatico. Attraverso l'uso del Machine Learning, i ricercatori hanno identificato tre fenotipi prognostici tra i pazienti reali: basso, medio e alto rischio, riportando come i fenotipi a basso e a medio rischio presentassero tempi di sopravvivenza e benefici associati al trattamento simili a quelli osservati nei RCT. Lo studio pone le basi per l'utilizzo di piattaforme basate sul Machine Learning e alimentate dai RWD per valutare se e in che misura un singolo paziente possa beneficiare di una particolare terapia testata in un trial clinico, supportando gli oncologi nelle scelte terapeutiche e nella pianificazione delle cure future (9).

Infine, un altro vantaggio della RWE risiede nella possibilità di raccogliere dati sugli esiti a lungo termine, inclusi effetti collaterali tardivi e benefici prolungati, fornendo un quadro più completo del profilo rischio-beneficio di un trattamento. In tale contesto, uno studio condotto su pazienti con linfoma trattati con terapia con cellule T a recettore chimerico dell'antigene (CAR-T cells) ha evidenziato risultati a lungo termine coerenti con quelli osservati nei RCT. Il confronto ha dimostrato che, nonostante le caratteristiche significativamente diverse dei pazienti, gli eventi avversi e i tassi di risposta dei pazienti del mondo reale erano simili a quelli degli studi clinici. È interessante notare che diversi gruppi esclusi

dagli studi clinici, come i pazienti con infezione da HIV, epatite virale cronica e linfoma secondario del sistema nervoso centrale, hanno riportato casi di risultati promettenti (10).

La RWE sta acquisendo pertanto un crescente numero di applicazioni nella storia del farmaco, dalla drug discovery fino all'introduzione nella pratica clinica e anche nelle fasi post-immissione. Nei dati del mondo reale (RWD), infatti, risiede un grande potenziale informativo in termini di identificazione di pazienti eleggibili ai nuovi trattamenti antitumorali (quantificazione e caratteristiche dei pazienti), di impatto economico (analisi di costo-efficacia delle terapie, di gestione e di pianificazione delle risorse) e di analisi degli outcome in termini di sopravvivenza libera da malattia (PFS) e di sopravvivenza del paziente (OS).

Enti regolatori come la FDA e l'EMA stanno sempre più considerando i dati generati dalla RWE per approvare nuove indicazioni terapeutiche o per supportare decisioni post-approvazione. Per esempio, la FDA ha approvato l'uso di palbociclib per il trattamento del carcinoma mammario metastatico anche grazie ai dati RWE che confermavano i benefici osservati nei RCT (11). Nel percorso di ottimizzazione dei percorsi terapeutici, l'analisi dei dati RWE consente di identificare i trattamenti più efficaci per specifici sottogruppi di pazienti, favorendo un approccio di medicina personalizzata. Un caso emblematico è rappresentato dallo studio Flatiron Health, che ha dimostrato come l'immunoterapia fosse particolarmente efficace in pazienti con alti livelli di PD-L1 nel carcinoma polmonare (12).

In Italia, l'utilizzo dei flussi amministrativi per studi di RWE in oncologia è in crescita (13). Uno studio per stimare l'epidemiologia e il burden economico del carcinoma polmonare non a piccole cellule (early-stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma, eNSCLC) allo stadio precoce utilizzando dati amministrativi italiani ha dimostrato come circa la metà dei pazienti affetti da eNSCLC allo stadio II-IIIa andasse incontro a una recidiva, con costi associati quasi doppi che per i pazienti senza recidiva (14).

La letteratura in area oncologica ha mostrato come il cancro della mammella (Breast Cancer, BC) possa rappresentare un modello paradigmatico di applicazione dei RWD per produrre informazioni sull'epidemiologia, sulla distribuzione dei profili molecolari, sullo stadio della malattia, sui pattern di trattamento e sugli outcome di tale neoplasia (15-17). In particolare, l'identificazione di proxy per i sottotipi molecolari di tumore al seno in setting metastatico (metastatic Breast Cancer, mBC) utilizzando database amministrativi è un compito complesso ma fondamentale per comprendere i modelli di trattamento e gli esiti e le dinamiche della popolazione.

I database amministrativi sono alimentati da flussi informativi dei servizi erogati e rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, tali database, originariamente concepiti per finalità amministrative, possono avere applicazioni vantaggiose anche in ambito di ricerca sul cancro, grazie al vasto patrimonio di dati in essi contenuti, i cosiddetti big data.

Il presente modello si propone di impiegare i dati contenuti nei database amministrativi per descrivere la distribuzione dei profili molecolari nel setting del mBC in Italia.

Materiali e metodi

Fonte dei dati

È stata condotta un'analisi retrospettiva osservazionale sui dati contenuti nei database amministrativi e di laboratorio di un campione di enti sanitari distribuiti sul territorio nazionale corrispondenti a circa 4 milioni di assistiti. Sono stati utilizzati i seguenti database: (i) anagrafe assistibili, per le caratteristiche demografiche; (ii) database farmaceutici, per tracciare le prescrizioni dei farmaci distribuiti mediante assistenza farmaceutica territoriale (AFD) e dei farmaci a erogazione diretta (FED), con le relative informazioni come codice Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC), numero di confezioni e data di prescrizione; (iii) schede di dimissione ospedaliera (SDO) per le informazioni riguardanti i ricoveri tra cui le diagnosi classificate mediante codici ICD-9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification) e i raggruppamenti DGR (Diagnosis-Related Groups); (iv) database della specialistica ambulatoriale per i dati sulle visite specialistiche e sui test diagnostici erogati in regime di convenzione con il SSN. Il dataset utilizzato è composto esclusivamente da dati anonimizzati. Tutti i risultati delle analisi sono stati prodotti e presentati in forma aggregata. È stata ottenuta l'approvazione dei Comitati Etici di tutti gli Enti coinvolti.

Selezione della popolazione in analisi

Le pazienti con diagnosi di BC sono state inizialmente selezionate mediante codici di dimissione ospedaliera (ICD-9-CM 174: tumore della mammella) e codici procedurali per intervento chirurgico al seno, vale a dire quadrantectomia (codice procedurale ICD-9-CM 85.2) o lumpectomia (codice procedurale ICD-9-CM 85.3) e mastectomia (codice procedurale ICD-9-CM 85.4).

Per caratterizzare i sottotipi molecolari HR+/HER2- (Hormone Receptor-positive, Human Epidermal growth factor Receptor 2-negative), HER2+ e triplo negativo (TNBC), sono state utilizzate come proxy le prescrizioni (presenza/assenza) di farmaci che "tracciano" lo stato recettoriale.

Lo stato HR è stato definito durante tutto il periodo di studio mediante la presenza (HR+) o assenza (HR-) di prescrizioni per terapia ormonale, vale a dire tamoxifene (codice ATC: L02BA01), inibitori dell'aromatasi (codice ATC: L02BG), fulvestrant (codice ATC: L02BA03) e toremifene (codice ATC: L02BA02) e di prescrizioni per inibitori di CDK (Cyclin-Dependent Kinases) 4/6, vale a dire palbociclib (codici ATC: L01XE33, L01EF01), abemaciclib (codici ATC: L01XE50, L01EF03) e ribociclib (codici ATC: L01XE42, L01EF02).

Lo stato positivo al recettore degli estrogeni (ER+) è stato identificato mediante codice ICD-9-CM V86.0 durante tutto il periodo di studio disponibile.

Lo stato HER2 è stato definito durante tutto il periodo di studio disponibile mediante la presenza (HER2+) o l'assenza (HER2-) di prescrizioni per HER2 inibitori, vale a dire trastuzumab (codici ATC: L01XC03, L01FD01), trastuzumab e pertuzumab (codice ATC: L01XY02), pertuzumab (codici ATC: L01XC13, L01FD02), trastuzumab emtansine (codice ATC: L01FD03), trastuzumab deruxtecan (codice ATC: L01FD04),

trastuzumab duocarmazina (codice ATC: L01FD05), lapatinib (codici ATC: L01XE07, L01EH01), neratinib (codici ATC: L01XE45, L01EH02) e tucatinib (codice ATC: L01EH03).

Lo stato metastatico è stato identificato dai database dei ricoveri e dei farmaci durante tutto il periodo di studio disponibile, utilizzando le seguenti proxy: diagnosi di dimissione ospedaliera per metastasi (ICD-9-CM 197-198) oppure prescrizione di farmaci utilizzati per metastasi ossee (codice ATC: M05BA08, acido zoledronico, e minsan O41300, denosumab, XGEVA; codice ATC: M05BA03, acido pamidronico). Considerando lo stato HR+/HER2-, la presenza di metastasi è stata identificata anche come segue: prescrizione di farmaci indicati per lo stato metastatico (inibitori CDK 4/6, toremifene) durante tutto il periodo disponibile. Considerando lo stato TNBC, la presenza di metastasi è stata identificata anche come segue: prescrizione di farmaci indicati per lo stato metastatico (atezolizumab + nab-paclitaxel, sacituzumab govitecan) durante tutto il periodo disponibile.

Risultati

Dai database amministrativi sono state identificate le pazienti con mBC da gennaio 2019 a giugno 2023 vive a un anno dalla diagnosi. Nel campione in analisi, la proporzione delle pazienti era del 74% per il sottotipo HR+/HER2-, del 15% per HER2+ e dell'11% per TNBC (Fig. 1).

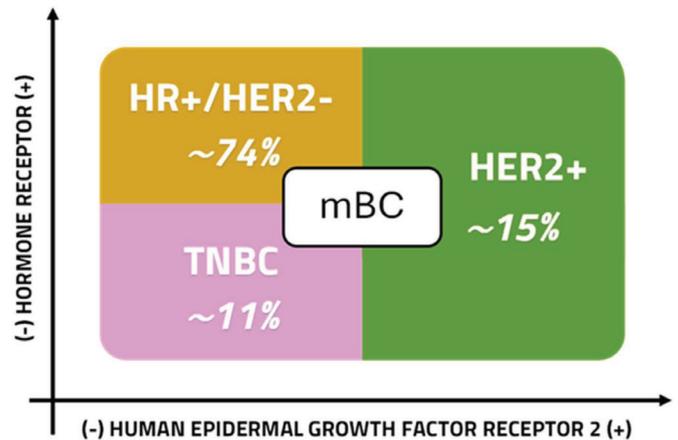


FIGURA 1 - Distribuzione dei sottotipi molecolari identificata mediante database amministrativi nella popolazione con mBC in analisi.

Il modello suggerisce come l'impiego dei RWD estrapolati dai database amministrativi corrispondenti a un campione rappresentativo di circa il 7% della popolazione italiana sia stato in grado di restituire un quadro aggiornato e completo del pattern dei diversi sottotipi recettoriali del mBC. Dall'analisi, il sottotipo HR+/HER2- si è confermato di gran lunga il più frequente (74%), seguito dal sottotipo HER2+ (15%) e dal TNBC (11%), in linea con i range riportati in letteratura che si attestano rispettivamente per ciascun sottotipo molecolare tra il 66% e l'80%, tra il 12% e il 24% e tra il 7% e il 15% (17-21). L'ampiezza di tali range descritti nelle varie analisi disponibili è spiegata verosimilmente da differenze nei disegni di studio, nelle fonti dei dati, nell'area geografica e nelle popolazioni incluse (22,23).

La concordanza dei dati generati dal modello sviluppato e le evidenze già pubblicate confermano pertanto la validità nell'utilizzo di proxy quali i ricoveri con codici di diagnosi specifici e farmaci "traccianti", vale a dire indicati specificamente per un determinato stato recettoriale, al fine di stimare le proporzioni di pazienti per ciascun sottotipo molecolare (14-18). La selezione dei farmaci specifici e dei codici ICD-9 utilizzati per definire i sottotipi molecolari si basa su criteri consolidati e ampiamente descritti in letteratura, nonché sulla disponibilità e sulla tracciabilità dei dati nei flussi amministrativi italiani. Nello specifico, l'identificazione delle pazienti con sottotipo HR+/HER2- si fonda sulla presenza di prescrizioni di terapie ormonali (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi, fulvestrant) e di inibitori CDK4/6, che sono considerati proxy altamente rappresentativi dello stato recettoriale ormonale nella pratica clinica. Analogamente, lo stato HER2+ è stato dedotto dalla prescrizione di farmaci specificamente indicati per i pazienti HER2+ (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, ecc.). L'utilizzo dei codici ICD-9-CM per identificare la diagnosi di tumore della mammella (174.xx) e le sedi metastatiche (197-198) ha permesso di selezionare una popolazione coerente con gli standard diagnostici utilizzati nei flussi informativi ospedalieri italiani. Tali scelte metodologiche sono supportate da precedenti studi condotti nel contesto nazionale e internazionale (14,16,17) che hanno dimostrato un'elevata concordanza tra i dati amministrativi e le evidenze epidemiologiche già pubblicate (19-28). Pertanto, il metodo di identificazione dei pazienti utilizzato è affidabile nel contesto assistenziale italiano perché il SSN garantisce una copertura universale a tutti i cittadini, offrendo servizi sanitari in grado di soddisfare i bisogni di salute della popolazione. Inoltre, il SSN italiano rimborsa i costi sanitari delle prescrizioni di farmaci secondo regole definite dall'AIFA (per il trattamento del BC, tali regole sono correlate all'espressione dei recettori).

Tutto ciò garantisce un'elevata rappresentatività della popolazione reale, comprendendo anche pazienti spesso esclusi dagli studi clinici randomizzati, come anziani e soggetti con comorbidità. In questo modo, abbiamo garantito che la definizione dei sottotipi molecolari fosse non solo metodologicamente coerente con i quadri consolidati della RWE, ma anche rappresentativa dei reali pattern di trattamento e della codifica diagnostica in Italia. Tali risultati acquisiscono particolare valore alla luce delle più recenti evidenze a supporto della crescente importanza della RWE in ambito sia regolatorio che di programmazione sanitaria: i dati della reale pratica clinica possono essere impiegati con successo nell'individuazione e nella caratterizzazione dei pazienti eleggibili (popolazione target) a nuovi farmaci oncologici, nella ricerca dei pattern di trattamento, nelle analisi di costo-efficacia delle terapie, nella pianificazione del consumo delle risorse e nella valutazione degli outcome (rwPFS e OS) (29-33).

Se, dagli anni '70, i progressi in oncologia sono stati compiuti grazie alla conduzione di studi randomizzati controllati (2), in tempi più recenti si è resa sempre più evidente la necessità di dati dalla reale pratica clinica per supportare la trasferibilità dei risultati dei RCT anche per finalità regolatorie. L'utilità della RWE nel monitoraggio post-approvazione e

in ambito di farmacoeconomia è ben documentata (34), ma in tempi più recenti i RWD stanno acquisendo una crescente importanza nel fornire prove scientifiche adeguate al processo decisionale normativo e regolatorio (35-38). Il futuro della RWE potrebbe vedere la sua integrazione anche nella drug discovery e nelle prime fasi di sviluppo dei farmaci anti-tumorali, dal momento che i dati estrapolati dai database amministrativi potrebbero agevolare la differenziazione dei bisogni dei pazienti oncologici e la progettazione di interventi innovativi in sottogruppi con particolari esigenze prima di condurre una sperimentazione clinica (39). È noto che la ricerca clinica che sottintende l'approvazione di un farmaco è un contesto molto controllato per necessità legate in primo luogo alla sicurezza dei pazienti stessi. Per questa ragione i soggetti più anziani e quelli con patologie concomitanti che assumono altri farmaci non vengono generalmente arruolati nei RCT. Inoltre, storicamente, gli studi clinici sul cancro hanno escluso i pazienti con metastasi cerebrali a causa della scarsa aspettativa di vita e della presenza di terapie concomitanti per le metastasi stesse che ne precludono l'eleggibilità ai RCT (40,41). Nel caso del mBC, lo status HER2+ oppure TNBC conferisce un rischio pari o superiore al 30% di sviluppare metastasi cerebrali, ma l'esclusione di tale condizione per gli studi clinici ne limita la generalizzabilità dei risultati (41). Questo è uno degli aspetti che potrebbero beneficiare del supporto della RWE: la disponibilità di una grande mole di dati relativi a migliaia di pazienti con BC trattate e seguite in diversi contesti sanitari permette di estrapolare e di applicare informazioni affidabili su popolazioni non selezionate che rispecchiano la reale pratica clinica (42,43).

Il numero crescente di studi pubblicati negli ultimi anni dimostra come i flussi amministrativi possano essere utilizzati per fornire evidenze Real-World di alta qualità e per supportare le decisioni cliniche e regolatorie in oncologia. Nonostante i numerosi vantaggi, l'uso della RWE presenta alcune sfide. Una delle aree di potenziale criticità potrebbe essere la qualità dei dati: infatti, la mancanza di standardizzazione nei dataset del mondo reale può influenzare la qualità e l'affidabilità delle analisi. Inoltre, gli studi basati su RWE possono essere soggetti a bias di selezione, confondenti, e sull'incompletezza dei dati. L'integrazione di dati provenienti da fonti diverse richiede sistemi interoperabili e avanzate capacità di gestione dei dati.

Infine, il criterio di identificazione delle diagnosi tramite proxy presenta vantaggi e limiti. Il maggiore punto di forza nell'uso dei dati amministrativi nel nostro paese risiede nel fatto che il SSN italiano garantisce una copertura universale a tutti i cittadini, per cui i servizi erogati e i farmaci rimborsati sono tracciabili. Nel setting del mBC, le indicazioni di rimborsabilità per prescrizioni di farmaci sono stabilite dall'AIFA e sono strettamente dipendenti dall'assetto recettoriale del tumore.

Tra le principali limitazioni dei database amministrativi va sottolineato che la definizione dei sottotipi molecolari si è basata su proxy di prescrizione e codici ICD-9, selezionati in base all'uso consolidato in letteratura e alle indicazioni terapeutiche approvate. Tuttavia, tale approccio può generare misclassificazioni: per esempio, pazienti HR+ che non ricevono una terapia ormonale per comorbidità, intolleranze

o scelte cliniche individuali potrebbero non essere correttamente identificati, così come pazienti arruolati in studi clinici potrebbero non comparire nei flussi farmaceutici. Tuttavia, il campione in analisi è rappresentato da istituzioni sanitarie territoriali e non esclusivamente da centri ospedalieri.

L'assenza di una validazione clinica diretta mediante referti istologici o risultati di immunoistochimica limita la possibilità di confermare l'accuratezza delle classificazioni ottenute. Inoltre, l'utilizzo di codici ICD-9 attualmente in uso nel sistema sanitario italiano ma destinati a essere progressivamente sostituiti dagli ICD-10 (in linea con le raccomandazioni internazionali) e la presenza di campi incompleti o privi di granularità clinica (p. es., performance status, specifici marcatori istopatologici e burden tumorale) possono introdurre ulteriori incertezze. Tali aspetti comportano potenziali bias di selezione e la mancata correzione per fattori confondenti clinici e socio-economici. Un'analisi di sensibilità o un confronto diretto con registri clinici dedicati potrebbero, in futuro, rafforzare il modello di identificazione utilizzato. In studi futuri, il collegamento con dati di anatomia patologica e registri oncologici potrà rappresentare un'opportunità per migliorare la validità e la robustezza delle evidenze prodotte.

Conclusioni

Le evidenze generate nel setting del mBC hanno dimostrato come i dati provenienti dai flussi amministrativi abbiano descritto con notevole accuratezza la distribuzione dei sottotipi molecolari, che è risultata allineata con quanto riportato in letteratura. Tali risultati acquisiscono particolare valore alla luce delle più recenti evidenze a supporto della crescente importanza dei RWD in ambito sia regolatorio che di programmazione sanitaria: l'individuazione e la caratterizzazione dei pazienti eleggibili (popolazione target) a ricevere i nuovi farmaci oncologici, la valutazione dei pattern di trattamento e delle modalità d'uso, la pianificazione del consumo delle risorse e le analisi di outcome in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza del paziente. Infine, il modello potrebbe essere trasferibile all'analisi di ulteriori variabili nel contesto oncologico, quali i modelli prescrittivi, le stime epidemiologiche e la progressione della malattia, anche per altri tipi di neoplasie.

In conclusione, la RWE rappresenta una risorsa sempre più importante in oncologia e offre una prospettiva unica e complementare agli studi clinici tradizionali. Gli studi italiani hanno dimostrato come l'uso dei flussi amministrativi possa fornire evidenze robuste per migliorare le decisioni cliniche e regolatorie. Nonostante le sfide, l'adozione della RWE sta trasformando il modo in cui vengono valutati i trattamenti oncologici, migliorando la medicina personalizzata e contribuendo al progresso della ricerca oncologica.

STREAM group participants: Salvatore Rosario Accordino (Assistenza Farmaceutica Territoriale e Diretta, ASL Roma 3 - Italy), Margherita Andretta (UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 8 Berica - Italy), Marcello Bacca (Programmazione e Controllo di Gestione ASL Brindisi - Italy), Antonietta Barbieri (Farmaceutica Territoriale, ASL VC, Vercelli - Italy), Fausto Bartolini (Dipartimento Farmaceutico

USL Umbria 2 e Coordinatore della Cabina di Regia Regione Umbria sulla Governance Farmaceutica, Terni - Italy), Dario Bianco (Responsabile U.O.C. Farmacia Presidio Ospedaliero di Pozzuoli - Italy), Alessandro Brega (Farmaceutica Territoriale, ASL 4, Chiavari - Italy), Alessandro Chinellato (Unità Operativa Farmacia Ospedaliera-ULSS 3 Serenissima, Mestre - Italy), Mariarosaria Cillo (Dipartimento Farmaceutico ASL Salerno, Salerno - Italy), Francesco Colasuonno (U.O.C. Area Gestione Servizio Farmaceutico, ASL Taranto, Taranto - Italy), Stefania Dell'Orco (UOC Farmaceutica Territoriale, ASL Roma 6 - Italy), Fulvio Ferrante (UOC Farmacia - ASL Frosinone - Italy), Stefano Grego (CFO ASL3 Genova, Genova - Italy), Maria Grimaldi (UOC Farmaceutica Territoriale e Logistica del Farmaco, ASL Napoli 2 Nord, Napoli - Italy), Renato Lombardi (Servizio Farmaceutico Territoriale ASL Foggia - Italy), Daniela Mancini (ASL Brindisi, Brindisi - Italy), Jessica Pace (Struttura Operativa Complessa Farmacia, ASL VCO, Verbano Cusio Ossola - Italy), Romina Pagliaro (U.O.C. Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Roma 5 - Italy), Maurizio Pastorello (UOC Direttore Dipartimento Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo - Italy), Caterina Pedrolo (Azienda ULSS 8 Berica - Italy), Marco Pozzi (ASL VCO, Verbano Cusio Ossola - Italy), Cataldo Procacci (Farmacista Dipartimento Farmaceutico ASL BAT, Andria - Italy), Davide Re (Dipartimento Assistenza Territoriale - ASL Teramo, Teramo - Italy), Emanuela Salvatico (UOC Farmacia Ospedaliera, Ulss 1 Dolomiti - Italy), Patrizia Schiavone (S.C. Area Gestione Servizio Farmaceutico, ASL Taranto, Taranto - Italy), Federica Schievenin (Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 1 Dolomiti - Italy), Loredana Ubertazzo (UOC Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Roma 4 - Italy), Paola Valpondi (UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 7 Pedemontana - Italy), Adriano Vercellone (Dipartimento Farmaceutico ASL Napoli 3 Sud - Italy), Alberto Zucchi (UOC Servizio Epidemiologia, ATS di Bergamo - Italy)

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: The present work did not receive any financial support.

Authors' contribution: Conceptualization: VP, SB, LDE; Formal analysis and investigation: VP, MC; Methodology and data analysis: ML; Manuscript drafting and editing: MC; Supervision: VP, ACL, SB, LDE.

All Authors read and approved the final manuscript for publication.

Data availability statement: The data supporting the findings of this article are available at aggregated level from the authors upon reasonable request and with permission of the participating healthcare entities. Requests to access should be directed to corresponding author.

Bibliografia

1. Pellat A, et al. Comprehensive mapping review of real-world evidence publications focusing on targeted therapies in solid tumors: A collaborative work from ESMO real-world data and Digital Health Working Group. Abstract 1689O. ESMO Congress 2023. *Annals of Oncology*, Volume 34, S925. [CrossRef](#)



2. Tannock IF, Amir E, Booth CM, et al. Relevance of randomised controlled trials in oncology. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):e560-e567. [CrossRef PubMed](#)
3. Mahajan R. Real world data: additional source for making clinical decisions. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(2):82. [CrossRef PubMed](#)
4. Tsukita Y, Tozuka T, Kushiro K, et al. Immunotherapy or Chemioimmunotherapy in Older Adults With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2024;10(4):439-447. [CrossRef PubMed](#)
5. AIFA. Sviluppo scientifico dei dati dei registri di monitoraggio AIFA. [Online](#) (Accessed April 2025)
6. Iacovino ML, Celant S, Tomassini L, et al. Comparison of baseline patient characteristics in Italian oncology drug monitoring registries and clinical trials: a real-world cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;41:100912. [CrossRef PubMed](#)
7. Reeder-Hayes K, Peacock Hinton S, Meng K, Carey LA, Dusetzina SB. Disparities in Use of Human Epidermal Growth Hormone Receptor 2-Targeted Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2003-2009. [CrossRef PubMed](#)
8. Vaz-Luis I, Lin NU, Keating NL, et al. Treatment of early-stage human epidermal growth factor 2-positive cancers among medicare enrollees: age and race strongly associated with non-use of trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(1):151-162. [CrossRef PubMed](#)
9. Orcutt X, Chen K, Mamtani R, Long Q, Parikh RB. Evaluating generalizability of oncology trial results to real-world patients using machine learning-based trial emulations. *Nat Med.* 2025;31(2):457-465. [CrossRef PubMed](#)
10. Tang K, Nastoupil LJ. Real-World Experiences of CAR T-Cell Therapy for Large B-Cell Lymphoma: How Similar Are They to the Prospective Studies? *J Immunother Precis Oncol.* 2021;4(3):150-159. [CrossRef PubMed](#)
11. Kish JK, Ward MA, Garofalo D, et al. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice in the USA one year post approval. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):37. [CrossRef PubMed](#)
12. Ge W, Wu N, Quek RGW, et al. Characterizing the Shifting Real-World Treatment Landscape by PD-L1 Testing Status and Expression Level in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Ther.* 2022;39(10):4645-4662. [CrossRef PubMed](#)
13. Degli Esposti L, Perrone V, Saragoni S. Vantaggi e limiti nell'utilizzo di banche dati amministrative per studi farmacologici in pazienti con tumore alla prostata in fase metastatica. *GIHTAD (2020) 13:Suppl. 2.*
14. Perrone V, Giacomini E, Sangiorgi D, et al. Description of characteristics, management of care and healthcare direct costs of patients with HR+/HER2- early breast cancer in Italy: a real-world study involving administrative and pathological anatomy databases. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(9):1077-1085. [CrossRef PubMed](#)
15. Cortinovis DL, Perrone V, Giacomini E, et al. Epidemiology, Patients' Journey and Healthcare Costs in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Real-World Evidence Analysis in Italy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(3):363. [CrossRef PubMed](#)
16. Pérol D, Robain M, Arveux P, et al. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open.* 2019;9(2):e023568. [CrossRef PubMed](#)
17. Piccinni C, Dondi L, Ronconi G, et al. HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Epidemiology, Prescription Patterns, Healthcare Resource Utilisation and Costs from a Large Italian Real-World Database. *Clin Drug Investig.* 2019;39(10):945-951. [CrossRef PubMed](#)
18. Tagliabue G, Fabiano S, Contiero P, et al. Molecular Subtypes, Metastatic Pattern and Patient Age in Breast Cancer: An Analysis of Italian Network of Cancer Registries (AIRTUM) Data. *J Clin Med.* 2021;10(24):5873. [CrossRef](#)
19. Crocetti E, Ravaoli A, Giuliani O, et al. Female breast cancer subtypes in the Romagna Unit of the Emilia-Romagna cancer registry, and estimated incident cases by subtypes and age in Italy in 2020. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(10):7299-7304. [CrossRef PubMed](#)
20. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) 2024. I numeri del cancro in Italia. [Online](#) (Accessed April 2025)
21. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020-Italy. [Online](#) (Accessed April 2025)
22. W DeClue R, Fisher MD, Gooden K, Walker MS, Le TK. Real-world outcomes in metastatic HR+/HER2-, HER2+ and triple negative breast cancer after start of first-line therapy. *Future Oncol.* 2023;19(13):909-923. [CrossRef PubMed](#)
23. Cao LQ, Sun H, Xie Y, et al. Therapeutic evolution in HR+/HER2-breast cancer: from targeted therapy to endocrine therapy. *Front Pharmacol.* 2024;15:1340764. [CrossRef PubMed](#)
24. Holloway CMB, Shabestari O, Eberg M, et al. Identifying Breast Cancer Recurrence in Administrative Data: Algorithm Development and Validation. *Curr Oncol.* 2022;29(8):5338-5367. [CrossRef PubMed](#)
25. Chang YT, Hong ZJ, Yu JC, et al. Advancing breast cancer subtyping: optimizing immunohistochemical staining classification with insights from real-world Taiwanese data. *Am J Cancer Res.* 2023;13(11):5719-5732. [PubMed](#)
26. Yaqoob A, Verma NK, Aziz RM, Shah MA. Optimizing cancer classification: a hybrid RDO-XGBoost approach for feature selection and predictive insights. *Cancer Immunol Immunother.* 2024;73(12):261. [CrossRef PubMed](#)
27. Qian X, Tao Y, Chen H, et al. Real-world evaluation of the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncol Lett.* 2024;29(1):29. [CrossRef PubMed](#)
28. Liu B, Hu ZY, Xie N, et al. Beyond clinical trials: CDK4/6 inhibitor efficacy predictors and nomogram model from real-world evidence in metastatic breast cancer. *Cancer Innov.* 2024;3(6):e143. [CrossRef PubMed](#)
29. Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, et al. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(4):843-852. [CrossRef PubMed](#)
30. Geissler J, Makaroff LE, Söhlke B, Bokemeyer C. Precision oncology medicines and the need for real world evidence acceptance in health technology assessment: importance of patient involvement in sustainable healthcare. *Eur J Cancer.* 2023;193:113323. [CrossRef PubMed](#)
31. Leigh NB, Nirmalakumar S, Ezeife DA, Gyawali B. An Arm and a Leg: The Rising Cost of Cancer Drugs and Impact on Access. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2021;41(41):1-12. [CrossRef PubMed](#)
32. Barni S, Livraghi L, Morrilli M, et al. Eribulin in the treatment of advanced breast cancer: real-world scenario from 39 Italian centers – ESEMPiO study [published correction appears in *Future Oncol.* 2019 Jul;15(21):2555]. *Future Oncol.* 2019;15(1):33-44. [CrossRef](#)
33. Torres AZ, Nussbaum NC, Parrinello CM, et al. Analysis of a Real-World Progression Variable and Related Endpoints for Patients with Five Different Cancer Types. *Adv Ther.* 2022;39(6):2831-2849. [CrossRef PubMed](#)
34. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer.* 2014;110(3):551-555. [CrossRef PubMed](#)
35. Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, Azoulay L, Dreyer NA. Trial designs using real-world data: the changing landscape of



- the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(10):1201-1212. [CrossRef PubMed](#)
36. European Medicines Agency. Update on Real World Evidence Data Collection. [Online](#) (Accessed April 2025)
 37. United States Food and Drug Administration. Real World Evidence. [Online](#) (Accessed April 2025)
 38. United States Food and Drug Administration. FDA In Brief: FDA launches new digital tool to help capture real world data from patients to help inform regulatory decision-making. [Online](#) (Accessed April 2025)
 39. Khosla S, White R, Medina J, et al. Real world evidence (RWE) – a disruptive innovation or the quiet evolution of medical evidence generation? *F1000 Res.* 2018;7:111. [CrossRef PubMed](#)
 40. Patel RR, Verma V, Miller AB, et al. Exclusion of patients with brain metastases from cancer clinical trials. *Neuro Oncol.* 2020;22(4):577-579. [CrossRef PubMed](#)
 41. Sharma A, Searle K, Hasan S, Chan S, Pond G, Jerzak KJ. Exclusion of Patients With Brain Metastases in Published Phase III Clinical Trials for Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(7):629-633. [CrossRef PubMed](#)
 42. Perrone V, Leogrande M, Cappuccilli M, Saragoni S, Cinti Luciani A, Degli Esposti L. Real World Evidence on Hormone Receptor Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Metastatic Breast Cancer in Italy: Insights From 2017 to 2021 Data. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2025;17:147-155. [CrossRef](#)
 43. Palladino S, Perrone V, Giacomini E, et al. Real-world analysis of the economic and therapeutic burden in advanced breast cancer patients in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(9):1041-1048. [CrossRef PubMed](#)