Metodi per la stima dei pazienti potenzialmente eleggibili a nuove terapie in ambito oncologico: l'esempio del pembrolizumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule

Michela Servadio[a]*, Sara Lopes[a]*, Ilaria Cozzi[a], Marzia Mensurati[b], Paola Michelozzi[a], Antonio Addis[a], Valeria Belleudi[a]

[a] *Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1, Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma*
[b] *Area Farmaci e Dispositivi Medici, Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio*

SUMMARY

Estimating patient eligibility for new cancer therapies: the example of pembrolizumab in non-small cell lung cancer

Introduction

Targeted therapies represent innovative treatments that slow or halt disease progression, particularly in oncology. Due to their high cost and complexity of management, it is essential to estimate the number of eligible patients to assess the organisational and economic impact on the healthcare system. Pembrolizumab plays a key role in the treatment of specific subgroups of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, tailored to their clinical and molecular characteristics.

Materials and methods

We estimated the number of patients in Lazio Region (Italy) who were eligible for pembrolizumab, according to the approved indications for stage IV NSCLC, and we monitored those who were treated in 2023. This estimate was obtained through an algorithm that combined literature data (e.g. annual diagnoses and stage at diagnosis) with information from the Lazio Cancer Registry, including morphology, histology, mutations and genetic tests. Through healthcare administrative flows, incident prescriptions of pembrolizumab were identified, with a focus on resident patients to describe characteristics and treatment history.

Results

The algorithm estimated 1,222 stage IV NSCLC patients (29.4% of new diagnoses) potentially eligible for first-line therapy: 24.6% for monotherapy and 75.4% for combination therapy. In 2023, 1,718 incident prescriptions of pembrolizumab were identified, of which 877 for NSCLC. The monitored cohort included 695 patients, who were predominantly male (61.9%) and had a median age of 70. The main comorbidities were cardiovascular (71.9%), respiratory (41.7%), and endocrine diseases (approximately 30%). Among first-line treatments, 55.5% received monotherapy and 44.5% combination therapy.

Discussion

This systematic approach, which integrates literature and real-world data, highlights discrepancies between expected and observed values. These discrepancies are likely due to patient clinical conditions, approval timelines and access issues. The analysis of treated cohorts supports healthcare planning and the identification of areas for intervention.

Key words: non-small cell lung cancer; pembrolizumab; patient selection

m.servadio@deplazio.it

Introduzione

Le terapie oncologiche innovative hanno profondamente trasformato il trattamento dei tumori, consentendo di agire in maniera selettiva sui meccanismi molecolari e immunologici che regolano crescita, sopravvivenza e diffusione delle cellule tumorali, riducendo gli effetti tossici sui tessuti sani (1, 2). Tra queste, le terapie a bersaglio molecolare mirano a bloccare specifiche alterazioni genetiche o molecolari presenti nelle cellule tumorali, come mutazioni o riarrangiamenti di geni chiave, che determinano la crescita incontrollata del tumore. Questo approccio consente di indirizzare la terapia solo verso le cellule tumorali, lasciando relativamente intatti i tessuti normali. Parallelamente, l'immunoterapia ha introdotto un nuovo paradigma: piuttosto che colpire direttamente la cellula tumorale, mira a riattivare la risposta immunitaria del paziente contro il tumore. In questo contesto, i checkpoint immunitari, come PD-1 (Programmed Death-1) espresso dai linfociti T, e il suo ligando PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) espresso dalle cellule tumorali, rappresentano bersagli chiave. La loro interazione permette al tumore di "spegnere" la risposta immunitaria; gli inibitori dei checkpoint immunitari, come il pembrolizumab, bloccano questa interazione e consentono ai linfociti T di attaccare le cellule tumorali (3, 4).

Il pembrolizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-PD-1, ha ricevuto la prima approvazione europea nel 2015 e da allora le sue indicazioni si sono progressivamente estese a

(*) Primo nome condiviso.

numerose neoplasie solide, incluso il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) (4, 5). Nel NSCLC localmente avanzato o metastatico, il farmaco è stato inizialmente approvato nei pazienti il cui tumore presenta una espressione del PD-L1 ≥1% e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico, per poi estendere l'uso in prima linea, sia in monoterapia quando PD-L1 ≥50%, sia in combinazione con chemioterapia (5-7). A oggi, il farmaco è stato approvato anche agli stadi precoci del NSCLC nei setting adiuvante e neoadiuvante (5-7). Nonostante i benefici clinici, il pembrolizumab comporta delle criticità: il costo elevato, unito alle numerose sedi tumorali per cui è indicato, ne fanno uno dei principali driver di spesa farmaceutica ospedaliera in Italia (8); nei pazienti fragili, con comorbidità o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >2, il trattamento può comportare un rischio maggiore di eventi avversi immuno-mediati (9, 10). Infine, la presenza di farmaci concorrenti con indicazioni sovrapponibili (inibitori dei checkpoint immunitari) rende complesso definire il posizionamento ottimale del pembrolizumab nella pratica clinica.

Alla luce di questi elementi, diventa cruciale stimare la popolazione eleggibile al trattamento con pembrolizumab e monitorare i pazienti trattati, al fine di ottimizzare l'uso delle risorse e garantire un accesso equo ed efficace alle nuove terapie.

Il presente studio si propone di stimare il numero di pazienti eleggibili nella Regione Lazio al trattamento con pembrolizumab per NSCLC allo stadio IV e di monitorare la popolazione trattata, analizzandone le caratteristiche cliniche.

Materiali e metodi

Definizione del fabbisogno regionale e algoritmo teorico

Il fabbisogno teorico è stato definito sulla base delle indicazioni European Medicines Agency (EMA)/Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il NSCLC allo stadio IV (**Figura 1**) e con il supporto di un panel di clinici ed esperti nella gestione dei dati del Registro Tumori del Lazio (RTL).

L'algoritmo parte dal numero di nuove diagnosi di carcinoma polmonare, distinguendo il tumore del polmone a piccole cellule (Small Cell Lung Cancer, SCLC) da NSCLC. All'interno del NSCLC, i casi vengono stratificati per stadio, istologia e profilo molecolare/PD-L1 per stimare i pazienti potenzialmente trattabili con pembrolizumab nel Lazio. La definizione di questo percorso di stima riflette l'approccio metodologico funnel-down (11), integrando la gerarchia delle fonti e la gestione dei parametri secondo le linee guida internazionali ISPOR (12), al fine di garantire la massima accuratezza e trasferibilità della stima al contesto regionale.

La quantificazione dei parametri è stata ottenuta tramite analisi di letteratura e documenti autorevoli per la costruzione dell'algoritmo teorico: report epidemiologici nazionali, linee guida European Society for medical Oncology (ESMO) e National Cancer Institute (NCI), studi osservazionali italiani ed europei, trial registrativi e analisi real-world (**Materiale Aggiuntivo - Tabella**). La ricerca delle fonti è stata condotta su PubMed e siti istituzionali di ESMO, NCI e Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e non ha seguito un range temporale predefinito, ma è stata orientata a identificare la versione più aggiornata e autorevole disponibile per ciascuna tipologia di documento al momento dello studio. La selezione delle fonti ha seguito una gerarchia basata sulla rappresentatività e sulla generalizzabilità dei dati rispetto al contesto regionale, considerando area geografica e tipologia di documento, e ricorrendo a evidenze internazionali in assenza di dati nazionali. In particolare, è stata attribuita Priorità 1 ai report epidemiologici locali (AIOM/Associazione Italiana Registro Tumori, AIRTUM, del Lazio); Priorità 2 agli studi osservazionali e ai registri di patologia nazionali e Priorità 3 a linee guida

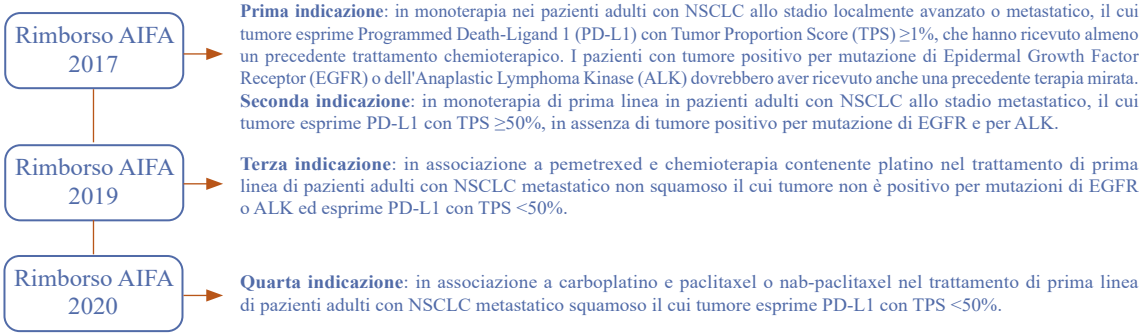


Figura 1 - Indicazioni del pembrolizumab nel Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) allo stadio IV rimborsate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

internazionali (ESMO, NCI) e documenti regolatori (EMA/European Public Assessment Report, EPAR). Si è ricorso a trial registrativi e studi real-world internazionali per quei parametri (ad esempio, distribuzione PD-L1 o tassi di trattamento) con evidenza locale frammentaria o assente.

Infine, la stima è stata ottenuta integrando ai dati di letteratura, informazioni estratte dal RTL, attribuendo priorità a quest'ultime perché rappresentative della casistica locale. Sono stati analizzati istologia, mutazioni dell'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) e dell'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) ed espressione di PD-L1, così da disporre delle caratteristiche clinico-molecolari della popolazione regionale e ottenere una stima più realistica del numero di pazienti eleggibili a pembrolizumab. A tal fine, sono stati utilizzati dati ad alta risoluzione relativi a variabili clinico-biologiche dell'RTL. La principale fonte informativa è stata il Registro dei Servizi di Anatomia Patologica (art. 9, Legge Regionale n. 7 del 12 giugno 2015), da cui sono stati estratti i referti di biologia molecolare per la determinazione dello stato mutazionale di EGFR e ALK e i referti di immunoistochimica per la valutazione dell'espressione di PD-L1.

Analisi della variabilità dei parametri

È stata svolta un'analisi di sensibilità sui principali parametri epidemiologici e clinici in grado di influenzare l'accuratezza della stima. In particolare:

- nuovi casi di carcinoma polmonare: è stato utilizzato il dato 2019 di Open Salute Lazio (13), in quanto i dati 2020-2022 risultano sottostimati a causa della mancanza del flusso di mortalità per causa;
- proporzione di pazienti allo stadio IV: è stato adottato il limite superiore del 70% (rispetto al range di letteratura 40-70%, riferimento bibliografico n. 3 in **Materiale Aggiuntivo - Tabella**) per focalizzarsi sulla fase metastatica, considerando le variabilità regionali e l'incremento di diagnosi tardive causato dalla pandemia COVID-19;
- quota di pazienti trattati allo stadio IV: per avere un'informazione di contesto regionale rispetto a questo parametro, la quota è stata stimata tramite un'analisi sul Sistema Informativo Ospedaliero XL (SIO XL) della Regione Lazio, includendo i pazienti con nuova diagnosi che hanno ricevuto chemioterapia, radioterapia o chirurgia entro sei mesi.

L'integrazione di questi fattori nell'algoritmo ha permesso di considerare le principali fonti di variabilità, fornendo una proiezione più realistica della popolazione eleggibile.

Sono stati inoltre ricercati altri farmaci immunoterapici che fra il 2017 e il 2023 hanno ottenuto il rimborso da parte di AIFA per indicazioni nel NSCLC allo stadio IV sovrapponibili, totalmente o parzialmente, a quelle del pembrolizumab. La lista dei farmaci con relative date di rimborso AIFA e indicazioni rimborsate sono indicate in **Materiale Aggiuntivo - Figura 1**. Le informazioni ottenute da questa ricerca hanno permesso di ragionare sul possibile ruolo svolto dagli altri farmaci concorrenti nell'identificazione della popolazione target.

Monitoraggio della popolazione trattata

Fonte di dati

Il monitoraggio della coorte di pazienti incidenti al pembrolizumab nel 2023 con NSCLC è stato condotto utilizzando i seguenti sistemi informativi sanitari:

- archivio regionale assistiti: contiene i principali dati anagrafici e amministrativi degli assistiti;
- registro dispensazioni farmaci: raccoglie i dati sui farmaci erogati dalle farmacie territoriali e ospedaliere a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), inclusi data di dispensazione, quantità, costo, principio attivo, nome commerciale, codice di Autorizzazione dell'Immissione in Commercio (AIC), Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC) e Defined Daily Dose (DDD);
- sistema informativo ospedaliero: contiene i dati sui ricoveri ospedalieri, tra cui date di ricovero e dimissione, Diagnosis-Related Group (DRG), diagnosi e procedure codificate ICD-9-CM. Da luglio 2019 è disponibile la versione estesa SIO XL, con più variabili e dataset aggiuntivi, inclusa la stadiazione alla diagnosi di tumore, non considerata nelle analisi di monitoraggio perché non ancora validata con il RTL;
- database degli accessi in pronto soccorso: riporta le informazioni sugli accessi al pronto soccorso, incluse motivazioni, anamnesi, triage e date di ammissione e dimissione;
- database delle esenzioni dal pagamento dei servizi sanitari: registra informazioni codificate su malattie croniche o fattori socioeconomici che giustificano il rilascio dell'esenzione.

L'integrazione dei diversi archivi è stata realizzata tramite procedure di record linkage basate su codici pseudonimizzati in conformità con il Regolamento (UE) 2016/679 (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati) e con la normativa nazionale sulla privacy. L'assegnazione di un identificativo univoco a ciascun individuo ha consentito di ricostruire longitudinalmente la storia clinica dei pazienti e di tracciare il relativo percorso assistenziale all'interno del sistema sanitario

regionale. Il presente studio è stato condotto con finalità istituzionali di monitoraggio e valutazione dell'assistenza sanitaria attribuite alla Regione Lazio, senza alcun coinvolgimento diretto dei pazienti, senza raccolta di dati clinici ad hoc, e senza un disegno sperimentale di ricerca farmacologica orientato alla valutazione di efficacia/sicurezza del farmaco. Tali caratteristiche escludono lo studio dall'ambito di applicazione della Determina AIFA n. 425/2024 relativa all'obbligo di approvazione da parte di un Comitato Etico unico e di iscrizione nel Registro degli Studi Osservazionali. In base alla Legge Regionale n. 4 del 28 giugno 2013 e alle successive disposizioni, Delibere di Giunta Regionale n. 152 del 1° aprile 2014 e n. 131 dell'8 marzo 2024, che ne hanno ampliato le funzioni, l'Ente di appartenenza degli autori è incaricato della consultazione e dell'analisi dei dati amministrativi sanitari regionali e dei dati dei Registri di Patologia, incluso quello dei Tumori, per finalità di programmazione sanitaria, ricerca epidemiologica e sanità pubblica.

Identificazione della popolazione in studio

Nel 2023 sono stati identificati gli incidenti al pembrolizumab nel Lazio tramite il flusso della farmaceutica diretta, fissando come data indice la prima dispensazione. La diagnosi associata all'uso di pembrolizumab è stata tracciata ricercando i codici ICD-9-CM del carcinoma polmonare nei ricoveri e accessi al pronto soccorso (selezionando il più vicino alla data indice) nei due anni precedenti o, in caso di assenza, nei sei mesi successivi. La stima complessiva degli incidenti al pembrolizumab con diagnosi associate di NSCLC ha incluso anche i pazienti con diagnosi stimata (non direttamente attribuibile tramite i flussi informativi). I pazienti per i quali non è stato possibile attribuire la diagnosi sono stati ridistribuiti in base alle proporzioni delle diagnosi note, al fine di stimare la numerosità complessiva della popolazione incidente.

Il monitoraggio si è invece concentrato sul sottogruppo di pazienti assistiti e di residenti nel Lazio fra quelli con diagnosi attribuibile. Sono state quindi raccolte le seguenti informazioni demografiche e cliniche: età e sesso (entrambe raccolte alla data indice), regime terapeutico associato all'uso di pembrolizumab (esclusivo o in associazione), distanza di tempo fra diagnosi e prima dispensazione di pembrolizumab e comorbilità. Per quanto riguarda la distinzione fra monoterapie o terapia in associazione, questa è stata identificata rintracciando erogazioni di pemetrexed, cisplatino, carboplatino o paclitaxel in un range temporale di ±7 giorni dalla data di erogazione del pembrolizumab. Le comorbidità sono state rintracciate in un periodo di *look-back* di cinque anni sui flussi di farmaceutica, ricoveri, pronto soccorso ed esenzioni, tramite l'impiego di specifici codici ICD-9 CM o di esenzione oppure codici ATC. Infine, sono state identificate le relative strutture erogatrici del farmaco (ospedali, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, aziende ospedaliere universitarie) con le rispettive ASL di afferenza e sono state classificate in base ai volumi cumulativi per descrivere i pattern di utilizzo territoriali.

Il 2023, è stato scelto come anno di riferimento per il monitoraggio per avere dati il più possibile aggiornati sull'uso del farmaco a livello territoriale e che provenissero da una fonte dati amministrativa consolidata. Nello specifico, l'ultima indicazione del pembrolizumab di interesse nel NSCLC è stata rimborsata nel 2020; nel 2023 è stato quindi possibile rintracciare l'uso del farmaco nel NSCLC affidandosi alle dispensazioni di pembrolizumab rimborsate dall'SSN per tutte le indicazioni di interesse.

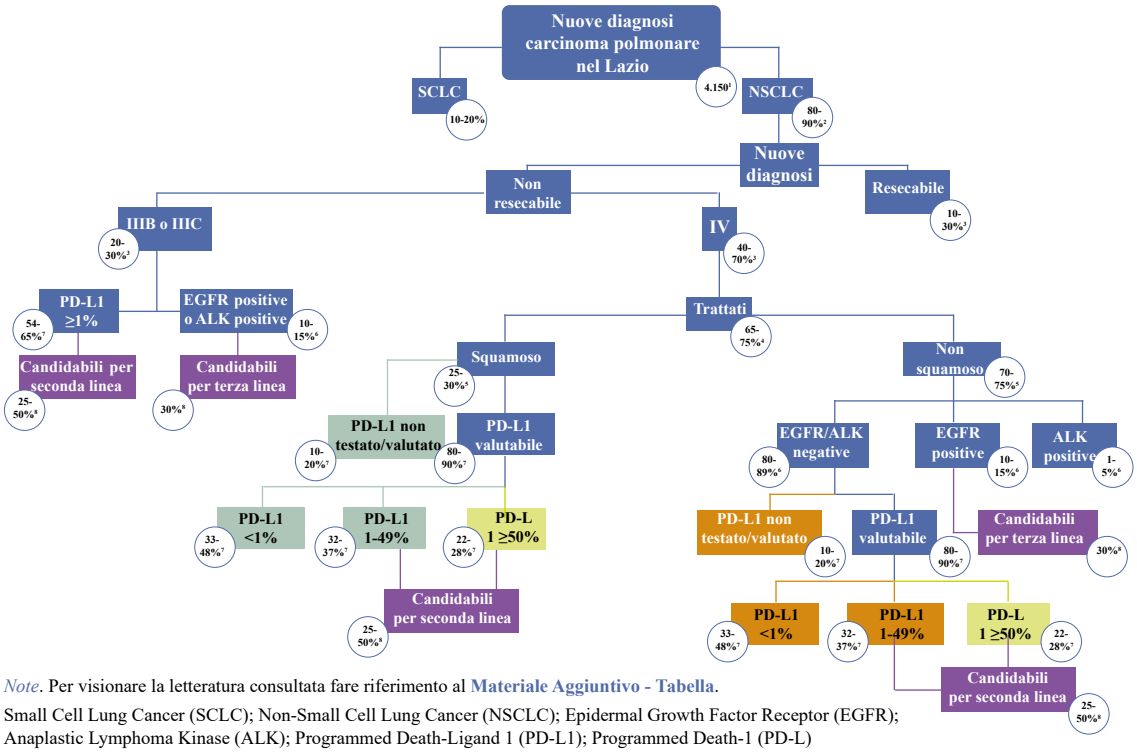
Risultati

Definizione dell'algoritmo teorico

Nella **Figura 2** è rappresentato l'algoritmo teorico ottenuto, mentre la relativa letteratura consultata si trova nel **Materiale Aggiuntivo - Tabella**.

Partendo dalle nuove diagnosi di carcinoma polmonare nel Lazio, l'algoritmo ha suddiviso i casi in base all'istologia: SCLC e NSCLC; quest'ultimo rappresenta circa l'80-90% delle nuove diagnosi. In base alla classificazione TNM (8ª edizione, TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition | UICC), la malattia può definirsi come resecabile o non resecabile. Gli stadi potenzialmente resecabili comprendono quelli dal I al IIIA, mentre sono generalmente non resecabili gli stadi IIIB-IIIC e lo stadio IV (malattia metastatica). Secondo quanto riportato in letteratura, il 10-30% delle nuove diagnosi di NSCLC si presenta in stadio resecabile, mentre la restante parte si distribuisce tra lo stadio IIIB-IIIC (20-30%) e lo stadio IV (40-70%).

Focalizzando l'analisi sullo stadio metastatico, è stato stimato che solo il 65-75% dei pazienti con nuova diagnosi NSCLC allo stadio IV riceve un trattamento chemioterapico entro sei mesi dalla diagnosi ed è quindi considerabile trattabile. Questi sono stati ulteriormente suddivisi in base al sottotipo istologico: squamoso (25-30%) e non squamoso (70-75%). Per quest'ultimo sottotipo, in linea con le indicazioni approvate, è stato integrato il profilo molecolare all'interno dell'algoritmo, suddividendo i casi in base alla prevalenza di mutazioni EGFR (10-15%) e traslocazioni ALK (1-5%). Fra i casi EGFR/ALK negativi (*wild-type*), è stata indagata la distribuzione del biomarcatore PD-L1: fra quelli valutabili (80-90%), il valore è <1% nel 33-48%, fra 1 e 49% nel 32-37% e ≥50% nel 22-



Note. Per visionare la letteratura consultata fare riferimento al **Materiale Aggiuntivo - Tabella**.

Small Cell Lung Cancer (SCLC); Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR); Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK); Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1); Programmed Death-1 (PD-L)

Figura 2 - Algoritmo teorico utilizzato per la definizione del fabbisogno regionale

28% dei casi. In accordo con le indicazioni approvate e rimborsate, per tutti questi sottogruppi allo stadio IV è prevista indicazione al pembrolizumab in prima linea, in monoterapia o associazione. Infine, relativamente ai casi di PD-L1 ≥1 EGFR/ALK negativi il pembrolizumab è indicato anche come seconda linea, mentre nei casi EGFR/ALK positivi solo a partire dalla terza linea. Dalla letteratura (**Materiale Aggiuntivo - Tabella**) è stato stimato che il 25-50% dei pazienti è candidabile a una seconda linea, mentre fra i casi EGFR/ALK positivi (mutati) si è stimato che il 30% dei pazienti risulta candidabile a una terza linea di terapia.

Stima della popolazione target con diagnosi di NSCLC in stadio IV

L'applicazione dell'algoritmo teorico, integrato con i dati del RTL, ha permesso di stimare 1.222 pazienti eleggibili al pembrolizumab nella Regione Lazio (corrispondenti al 29,4% dei nuovi casi di NSCLC), di cui 24,6% in monoterapia e 75,4% in associazione (**Figura 3**). La distribuzione per gruppi clinici è la seguente:

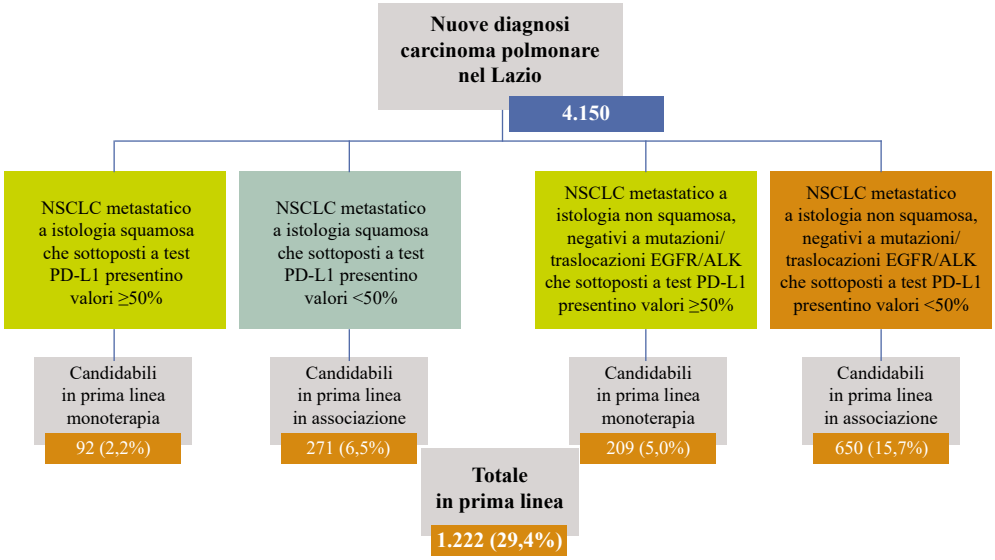
- NSCLC metastatico a istologia squamosa con PD-L1 ≥50%: 92 pazienti (2,2% del totale);
- NSCLC metastatico a istologia squamosa con PD-L1 <50%: 271 pazienti (6,5% del totale);
- NSCLC metastatico a istologia non squamosa, negativi per mutazioni/traslocazioni EGFR/ALK, PD-L1 ≥50%: 209 pazienti (5,0% del totale);
- NSCLC metastatico a istologia non squamosa, negativi per mutazioni/traslocazioni EGFR/ALK, PD-L1 <50%: 650 pazienti (15,7% del totale).

L'analisi della variabilità dei parametri principali ha evidenziato che la stima complessiva può oscillare tra 1.046 e 1.555 pazienti (25,2-37,5% del totale), a seconda della proporzione di pazienti in stadio IV, della quota di soggetti effettivamente trattati e del numero totale di nuovi casi. Nel **Materiale Aggiuntivo - Figura 2** è rappresentata la stima tenendo conto della variabilità dei parametri.

Monitoraggio della popolazione trattata

Nel 2023 1.718 pazienti erano incidenti al pembrolizumab, di cui 877 trattati per NSCLC (**Figura 4**). La stima complessiva include sia i pazienti con diagnosi attribuibile tramite i flussi informativi (n. 738), sia quelli con diagnosi stimata. In particolare, una ridistribuzione proporzionale di quelle osservate fra i pazienti con diagnosi attribuibile (n. 1.445) ha permesso di ripartire i 273 casi tra le categorie diagnostiche note, rispettando le frequenze relative osservate nei casi codificati. La ridistribuzione proporzionale ha permesso di classificare 139 casi dei 273, con diagnosi stimata di NSCLC.

Nell'analisi di monitoraggio è stato incluso il sottogruppo di 695 pazienti assistiti e residenti nel Lazio, individuati fra i 738 pazienti con diagnosi attribuibile. Questi erano prevalentemente di



Note. Assunzioni e relative fonti: nuovi casi Lazio dall' Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM); Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) 89% (dal Registro Tumori Lazio, RTL); IV Stadio 55% (letteratura); Trattati 70% (letteratura); Squamoso 25,5% (RTL); Non Squamoso 74,5% (RTL); Non squamoso senza mutazioni 81% (RTL); Non squamoso e Squamoso testato Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) 85% (letteratura); Non squamoso e Squamoso PD-L1 non testato/non valutabile 15% (letteratura); Squamoso PD-L1<1% 35,9%; 1-49% 34,4%; ≥50% 29,7% (RTL); Non Squamoso PD-L1<1% 36,0%; 1-49% 35,5%; ≥50% 28,6% (RTL)

Figura 3 - Stima della popolazione target

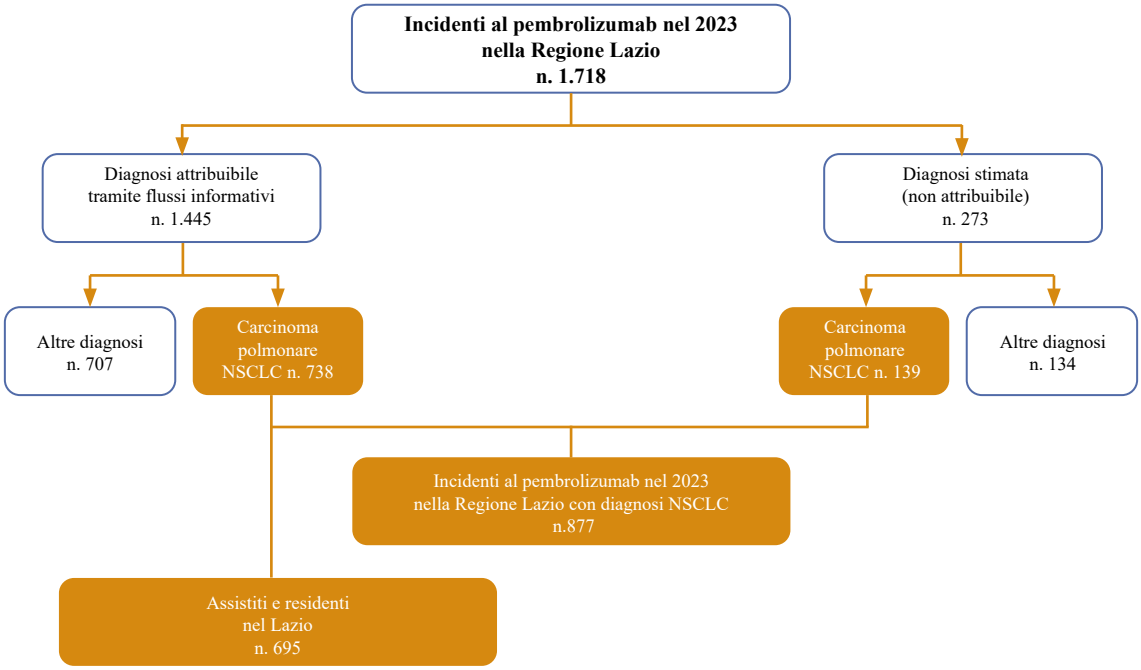


Figura 4 - Flow chart degli incidenti al pembrolizumab osservati

sesso maschile (61,9%), con un'età mediana di 70 anni (Primo Quartile: 62; Terzo Quartile: 75) e circa il 50% dei soggetti presentava un'età pari o superiore a 70 anni (Tabella). Dal punto di vista clinico le patologie più frequenti erano quelle cardiovascolari (71,9%), in particolare ipertensione arteriosa (63,6%) e scompenso cardiaco (45,9%), seguite dalle malattie respiratorie (41,7%), principalmente la broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO (36,8%), e dalle patologie endocrine (29,9%), tra cui il diabete (20,0%).

Per quanto riguarda il percorso diagnostico-terapeutico, nel 60,7% dei pazienti l'intervallo tra la diagnosi e l'inizio del trattamento risultava

Tabella - Caratteristiche della coorte selezionata (n. 695)

Caratteristiche	n.	%
Sesso		
Maschi	430	61,9
Femmine	265	38,1
Classe di età		
<60	136	19,6
60-69	213	30,6
70-79	271	39,0
80+	75	10,8
Età		
Media	68,4	
Mediana	70 (Q1[a] = 62; Q3[b] = 75)	
Tempo alla diagnosi		
≤3 mesi	422	60,7
>3 mesi-1 anno	126	18,1
1-2 anni	37	5,3
>2 anni	60	8,6
6 mesi successivi	50	7,2
Malattie cardiovascolari[c]	500	71,9
Ipertensione arteriosa	442	63,6
Scompenso cardiaco	319	45,9
Ipercolesterolemie familiari e non	204	29,4
Miocardiopatia aritmica	93	13,4
Cardiopatia ischemica	76	10,9
Miocardiopatia non aritmica	62	8,9
Vasculopatia cerebrale	52	7,5
Malattie respiratorie[c]	290	41,7
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	256	36,8
Insufficienza respiratoria/ossigenoterapia	100	14,4
Malattie endocrine[c]	208	29,9
Diabete	139	20,0
Ipotiroidismo e tiroidite di Hashimoto	88	12,7
Regimi terapeutici		
Uso esclusivo di pembrolizumab	386	55,5
Uso di pembrolizumb in associazione con un altro farmaco	309	44,5
pemetrexed-L01BA04	261	37,6
paclitaxel-L01CD01	38	5,5

(a) Q1: Primo Quartile; *(b)* Q3: Terzo Quartile; *(c)* sono stati esclusi i valori con numerosità inferiore al 5%

≤3 mesi, mentre nel 18% dei casi era compreso tra più di 3 mesi e un anno. Nel trattamento di I linea, il 55,5% dei pazienti ha ricevuto pembrolizumab in monoterapia, mentre il 44,5% in associazione con chemioterapia; tra questi, il chemioterapico più somministrato è risultato il pemetrexed (37,6%).

Per quanto riguarda le principali strutture erogatrici di pembrolizumab sul territorio nel 2023, quelle appartenenti alle ASL Roma 1, Roma 2 e Roma 3 si sono distinte come le più attive nella Regione. In particolare, per la ASL Roma 1 il Policlinico Universitario Fondazione A. Gemelli, per la ASL Roma 2 l'Ospedale Regina Elena e per la ASL Roma 3 l'Ospedale San Camillo hanno registrato rispettivamente il 32% (n. 93), il 38% (n. 85) e l'88% (n. 49) del totale delle erogazioni osservate nelle rispettive ASL di appartenenza.

Discussione

Il presente lavoro offre un contributo nell'ambito della programmazione sanitaria della Regione Lazio per il NSCLC allo stadio IV, affiancando alla stima teorica della popolazione potenzialmente eleggibile al pembrolizumab, secondo le

indicazioni attualmente rimborsate da AIFA, la stima osservata tramite il monitoraggio real-world della popolazione effettivamente trattata. In particolare, seguendo una logica funnel-down che è partita da dati epidemiologici su larga scala aggiustati poi a livello locale, è stata ottenuta una stima complessiva pari a 1.222 pazienti con NSCLC allo stadio IV (29,4% del totale) potenzialmente eleggibili al trattamento con pembrolizumab nel Lazio. Il monitoraggio ha invece individuato 877 pazienti con NSCLC trattati con pembrolizumab nel 2023 nel Lazio, facendo emergere una differenza numerica rispetto al dato stimato. Questa discrepanza potrebbe essere legata a numerosi fattori, alcuni dei quali sono stati considerati nel lavoro. In primo luogo la variabilità di alcuni parametri da cui la stima deriva: è stato stimato che il numero di pazienti eleggibili al trattamento con pembrolizumab potrebbe variare da 1.046 a 1.555, ovvero dal 25,2% al 37,5% del totale di nuovi casi annui. Inoltre, secondo quanto riportato nella scheda di monitoraggio del registro AIFA relativa all'uso di pembrolizumab nei pazienti con NSCLC (14) e nei documenti EMA (4), esistono delle sottopopolazioni in cui l'uso di pembrolizumab è da evitare, come quelle con: malattia autoimmune (ad esclusione di alcune specifiche condizioni), trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroide equivalente a ≤10 mg/die di prednisone), anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale. Questi aspetti potrebbero in parte spiegare la discrepanza fra il valore atteso e quello stimato. Inoltre, occorre considerare lo stato di fragilità del paziente, il quale potrebbe compromettere la somministrazione di pembrolizumab. Infatti, i pazienti con ECOG ≥2 sono stati esclusi dai trial clinici, come riportato nei documenti prodotti dall'EMA (4), e quelli con ECOG >2 sono considerati non eleggibili al trattamento secondo le schede di monitoraggio AIFA (14). Sebbene nei database di tipo amministrativo-sanitario molte informazioni cliniche dei pazienti siano assenti, inclusi gli score che misurano il livello di frailty del paziente e l'ECOG Perfomance Status, la letteratura invece può restituire un'idea della prevalenza di tali caratteristiche. In particolare, è stato visto che in una coorte di pazienti con carcinoma polmonare al IV stadio, circa il 12% presentava anche malattie autoimmuni (15, 16). Per quanto riguarda la presenza di malattia polmonare interstiziale, studi riportano che alla diagnosi una percentuale che va dal 9% al 12% dei pazienti con NSCLC in stato avanzato presenta anche malattia polmonare interstiziale (17, 18). Infine, una percentuale che va dall'11% al 17% dei pazienti con carcinoma polmonare in stadio localmente avanzato o metastatico presenta un ECOG >2 (19, 20). Nel complesso, considerando che tali condizioni possono molto spesso coesistere nello stesso paziente, è possibile ipotizzare che una porzione che va dal 9% al 17% dei pazienti (13% in media) potrebbe non essere, per caratteristiche cliniche e complessità clinico-assistenziale (considerate proxy di fragilità), eleggibile al trattamento con pembrolizumab. A questo si aggiunge l'esistenza di altri farmaci immunoterapici come il nivolumab, l'atezolizumab e il cemiplimab con indicazioni simili a quelle del pembrolizumab rimborsate in Italia già a partire dal 2017 (**Materiale Aggiuntivo - Figura 1**), il cui utilizzo potrebbe in parte spiegare la discrepanza fra il valore stimato e quello osservato. Partendo dal febbraio 2017 (prima del pembrolizumab) il nivolumab risultava rimborsato allo stadio localmente avanzato o metastatico dalla seconda linea in monoterapia, fino ad agosto 2022 dove il cemiplimab è stato approvato al rimborso per lo stadio localmente avanzato o metastatico in prima linea in monoterapia. Inoltre, alcuni studi osservazionali nazionali mostrano che il nivolumab come il trattamento più diffuso nei pazienti con NSCLC allo stadio avanzato o metastatico, utilizzato rispettivamente nel 47% e nel 34,87% dei pazienti (21, 22).

La parte dello studio dedicata al monitoraggio dei pazienti trattati ha fornito una stima dei pazienti osservati che hanno effettivamente ricevuto pembrolizumab nel Lazio a seguito di una diagnosi di carcinoma polmonare. Inoltre, la caratterizzazione della popolazione trattata ha permesso di avere una visione più chiara del profilo degli individui esposti a pembrolizumab, permettendo in ultimo di collezionare informazioni di supporto alla pianificazione sanitaria e all'identificazione delle aree di intervento per migliorare l'assistenza. In particolare, l'accesso ai sistemi informativi sanitari della Regione ha individuato 877 pazienti con NSCLC trattati con pembrolizumab nel 2023. Secondariamente, su una porzione di 695 incidenti al pembrolizumab, è stato svolto un monitoraggio più dettagliato della storia clinica del paziente, mettendo in luce che gli individui con NSCLC al primo trattamento con pembrolizumab sono prevalentemente anziani (età mediana 70 anni) e maschi: risultati in linea con quelli di altri studi osservazionali (23-25). Inoltre, dalla caratterizzazione delle condizioni cliniche di questa popolazione si delinea un certo livello di complessità clinico-assistenziale, anche legato all'età media elevata. In particolare, le malattie cardiovascolari e quelle respiratorie sono risultate le più frequenti, in linea con precedenti studi in cui sono stati caratterizzati i pazienti simili (22, 25).

Punti di forza

La stima teorica dei pazienti eleggibili al trattamento e il monitoraggio di quelli trattati nel Lazio sono essenziali per mappare il fabbisogno territoriale, comprendere l'assistenza erogata e pianificare interventi futuri per migliorarla. Un rilevante punto di forza dello studio è l'integrazione tra dati di letteratura, RTL e flussi informativi sanitari. In particolare, il Registro Tumori ha consentito di applicare l'algoritmo di stima alla popolazione incidente regionale, valorizzando informazioni morfologiche e molecolari non disponibili nei soli flussi amministrativi correnti. Questo approccio ha permesso di ottenere una stima più aderente alla reale composizione clinico-biologica dei pazienti con NSCLC e di confrontarla con i trattamenti effettivamente osservati.

Limiti

Il monitoraggio risente della mancanza di alcune informazioni. In particolare, dati organizzativi, quali i tempi d'attesa, critici per valutare l'impatto sulla sopravvivenza. Inoltre, nei flussi amministrativi-sanitari mancano informazioni cliniche chiave come l'ECOG o le comorbidità che influenzano l'eleggibilità al trattamento, oppure come nel caso dello stadio di malattia alla diagnosi, non sono ancora presenti in forma validata. L'impossibilità di confermare la stadiazione alla diagnosi lascia un margine di incertezza rispetto all'uso in monoterapia del farmaco. Tale incertezza è tuttavia superata dai risultati di analisi ad hoc condotte dal nostro gruppo, che hanno evidenziato coerenza tra l'utilizzo osservato di pembrolizumab e le indicazioni rimborsate in prima linea per lo stadio IV. Inoltre, la storia di approvazione al rimborso delle indicazioni del pembrolizumab e delle alternative terapeutiche già disponibili dal 2017 supporta i risultati delle analisi di approfondimento. Ulteriori indagini su questo aspetto sono senz'altro auspicabili, ma non appaiono prioritarie ai fini della programmazione sanitaria, focalizzata soprattutto sugli ambiti che richiedono maggiori risorse assistenziali.

Sviluppi

Alla luce delle nuove indicazioni del pembrolizumab rimborsate da AIFA (come adiuvante e neoadiuvante), sarà importante riadattare l'algoritmo teorico tramite l'analisi della letteratura. In futuro, sarà inoltre di estremo interesse monitorare gli esiti clinici nella popolazione. Per questo motivo, l'istituzione di tavoli di lavoro multidisciplinari stabili potrebbe ridurre questo gap, favorendo una programmazione economica e sanitaria basata sulla reale epidemiologia della malattia.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Paola Giannantonio (Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1) per il supporto grafico fornito.

Citare come segue:
Servadio M, Lopes S, Cozzi I, Mensurati M, Michelozzi P, Addis A, Belleudi V. Metodi per la stima dei pazienti potenzialmente eleggibili a nuove terapie in ambito oncologico: l'esempio del pembrolizumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule. Boll Epidemiol Naz 2026;7(2):1-10.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Shuel SL. Targeted cancer therapies: Clinical pearls for primary care. Can Fam Physician 2022;68(7):515-8. doi:10.46747/cfp.6807515.
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica. *Linee guida Neoplasie del polmone*. Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024.
3. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). Hum Vaccin Immunother 2016;12(11):2777-89. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310.
4. European Medicines Agency. Keytruda (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda).
5. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 24 giugno 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 145, 24 giugno 2017.
6. Italia. Decreto del Ministero della Salute del 10 dicembre 2019. Approvazione delle indicazioni per l'uso di pembrolizumab in NSCLC. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 289, 10 dicembre 2019.
7. Italia. Decreto del Ministero della Salute del 16 dicembre 2020. Estensione delle indicazioni per l'uso di pembrolizumab nel trattamento del NSCLC. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 311, 16 dicembre 2020.
8. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2023*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2024.
9. Rong Y, Bentley JP, Bhattacharya K, *et al*. Incidence and risk factors of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors among older adults with non-small cell lung cancer. Cancer Med 2024;13(1):e6879. doi: 10.1002/cam4.6879

10. Meyers DE, Pasternak M, Dolter S, Grosjean HAI, Lim CA, Stukalin I, et al. Impact of Performance Status on Survival Outcomes and Health Care Utilization in Patients With Advanced NSCLC Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. JTO Clin Res Rep 2023;4(4):100482. doi: 10.1016/j.jtocrr.2023
11. Earnshaw S, Mauskopf J. Estimating the diagnosed, treated, and eligible population. In: *Budget-impact analysis of health care interventions*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
12. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health 2014;17(1):5-14. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291
13. Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale - SSR Lazio. Open Salute Lazio: dati sullo stato di salute della popolazione residente nella Regione Lazio. https://www.opensalutelazio.it/salute/; ultimo accesso 7/10/2026.
14. Agenzia Italiana del Farmaco. Elenco dei registri di monitoraggio AIFA. https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1; ultimo accesso 7/10/2026.
15. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. JAMA Oncol 2016;2(11):1507-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2238
16. Patel M, Parisi M, Pelletier C, Bennett C, Georgantopoulos P. P1.06-020 Prevalence of Autoimmune Disease in US Veterans With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2017;12:S677-S678.
17. Oi H, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. P2.01-037 Clinical Impact of Interstitial Lung Disease on Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2017;12:S2083.
18. Fujimoto D, Kato R, Morimoto T, Shimizu R, Sato Y, Kogo M, et al. Characteristics and Prognostic Impact of Pneumonitis during Systemic Anti-Cancer Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. PLoS One 2016;11(12):e0168465. doi: 10.1371/journal.pone.0168465
19. Ozkaya S, Findik S, Dirican A, Atici AG. Long-term survival rates of patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer treated with cisplatin plus vinorelbine or gemcitabine. Exp Ther Med 2012;4(6):1035-8. doi: 10.3892/etm.2012.714
20. Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, Wakai K, et al. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2001;85(11):1634-9. doi: 10.1054/bjoc.2001.2162
21. Andreano A, Bergamaschi W, Russo AG. Immune checkpoint inhibitors at any treatment line in advanced NSCLC: Real-world overall survival in a large Italian cohort. Lung Cancer 2021;159:145-52. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.06.019
22. Liguori L, Giorgio G, Polcaro G, Pagliara V, Malandrino D, Perri F, et al. Checkpoint based immunotherapy in non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study. Front Immunol 2024;15:1419544. doi: 10.3389/fimmu.2024.1419544
23. Hektoen HH, Tsuruda KM, Fjellbirkeland L, Nilssen Y, Brustugun OT, Andreassen BK. Real-world evidence for pembrolizumab in non-small cell lung cancer: a nationwide cohort study. Br J Cancer 2025;132(1):93-102. doi: 10.1038/s41416-024-02895-1
24. Goto Y, Tamura A, Matsumoto H, Isobe K, Ozaki T, Santorelli ML, et al. First-Line Pembrolizumab Monotherapy for Advanced NSCLC With Programmed Death-Ligand 1 Expression Greater Than or Equal to 50%: Real-World Study Including Older Patients in Japan. JTO Clin Res Rep 2022;3(9):100397. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100397
25. Facchinetti F, Mazzaschi G, Barbieri F, Passiglia F, Mazzoni F, Berardi R, et al. First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. Eur J Cancer 2020;130:155-67. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.023

Materiale Aggiuntivo - Tabella

Tabella. Letteratura alla base dell'algoritmo teorico

Riferimento	Fonte
1	**Nuove diagnosi carcinoma polmonare nel Lazio**
	I numeri del cancro in Italia - 2019
2	**Distribuzione delle nuove diagnosi di carcinoma polmonare su base morfologica (gruppi più frequenti)**
	• ESMO, Cancro del polmone non a piccole cellule, Guide ESMO per il paziente, 2019; • Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in Ann Oncol. 2019 May;30(5):863-870. doi: 10.1093/annonc/mdy474]. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275; • Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):358-376. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013; • Spini A, Rosellini P, Bellan C, et al. Development and validation of a case-finding algorithm for the identification of non-small cell lung cancers in a region-wide Italian pathology registry. PLoS One. 2022;17(6):e0269232. Published 2022 Jun 8 doi:10.1371/journal.pone.0269232
3	**Distribuzione delle nuove diagnosi di carcinoma polmonare in base alla stadiazione**
	• Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res. 2016;5(3):288-300. doi:10.21037/tlcr.2016.06.07; • Calvo V, Aliaga C, Carracedo C, Provencio M. Prognostic factors in potentially resectable stage III non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant treatment-a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(1):581-589. doi:10.21037/tlcr-20-515; • Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. J Thorac Oncol. 2010;5(1):29-33. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c5920c; • NCI, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, 2023. • Tinè M, Pezzuto F, Orlandi M, et al. Real-world biomarker testing patterns: clinical-pathological portrait of early and late non-small cell lung cancer in hub and spoke North Italian centers. Transl Lung Cancer Res. 2024;13(7):1505-1517. doi:10.21037/tlcr-24-107 • Cantini L, Mentrasti G, Russo GL, et al. Evaluation of COVID-19 impact on DELAYing diagnostic-therapeutic pathways of lung cancer patients in Italy (COVID-DELAY study): fewer cases and higher stages from a real-world scenario. ESMO Open. 2022;7(2):100406. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100406 • Consonni D, Pierobon M, Gail MH, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv059. Published 2015 Mar 23. doi:10.1093/jnci/djv059 • Mangone L, Minicozzi P, Vicentini M, et al. Key factors influencing lung cancer survival in northern Italy. Cancer Epidemiol. 2013;37(3):226-232. doi:10.1016/j.canep.2013.02.005 • Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer in North-West Italy: demographic and clinical trends in a hospital-based population of 1277 patients. Eur J Cancer Prev. 2003;12(6):455-461. doi:10.1097/00008469-200312000-00003
4	**Proporzione di pazienti con diagnosi di NSCLC IV stadio che ricevono trattamento**

	• Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1824-1832. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4932. • Snee M, Cheeseman S, Thompson M, et al. Treatment patterns and survival outcomes for patients with non-small cell lung cancer in the UK in the preimmunology era: a REAL-Oncology database analysis from the I-O Optimise initiative. *BMJ Open*. 2021;11(9):e046396. Published 2021 Sep 15. doi:10.1136/bmjopen-2020-046396 • Rios J, Gosain R, Goulart BH, et al. Treatment and outcomes of non-small-cell lung cancer patients with high comorbidity. *Cancer Manag Res*. 2018;10:167-175. Published 2018 Jan 24. doi:10.2147/CMAR.S151935.
5	**Distribuzione delle nuove diagnosi di carcinoma polmonare su base istologica** • ESMO, Cancro del polmone non a piccole cellule, Guide ESMO per il paziente, 2019; • NCI, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, 2023; • Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15009. Published 2015 May 21. doi:10.1038/nrdp.2015.9; • Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(10):1563-1579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
6	**Distribuzione delle mutazioni EGRF e delle traslocazioni ALK fra le diagnosi di NSCLC** • Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. Front Oncol. 2014;4:204. Published 2014 Aug 11. doi:10.3389/fonc.2014.00204; • ESMO, Cancro del polmone non a piccole cellule, Guide ESMO per il paziente, 2019; • Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in Ann Oncol. 2019 May;30(5):863-870. doi: 10.1093/annonc/mdy474]. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275; • Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-357. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009
7	**Distribuzione dei casi di NSCLC con PD-L1 valutabile e Distribuzione dei valori di PD-L1** • Dietel M, Savelov N, Salanova R, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. Lung Cancer. 2019;134:174-179. doi:10.1016/j.lungcan.2019.06.012; • Aggarwal C, Abreu DR, Felip E, Carcereny E, Gottfried M, Wehler T, et al.Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screenedfor enrollme nt in KEYNOTE-001, -010, and -024. Ann Oncol (2016) 27:vi363.doi: 10.1093/annonc/mdw378.1433; • Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824; • Gagné A, Wang E, Bastien N, et al. Impact of Specimen Characteristics on PD-L1 Testing in Non-Small Cell Lung Cancer: Validation of the IASLC PD-L1 Testing Recommendations. J Thorac Oncol. 2019;14(12):2062-2070. doi:10.1016/j.jtho.2019.08.2503
8	**Porzione di pazienti eleggibili al trattamento con pembrolizumab a partire dalla seconda linea**

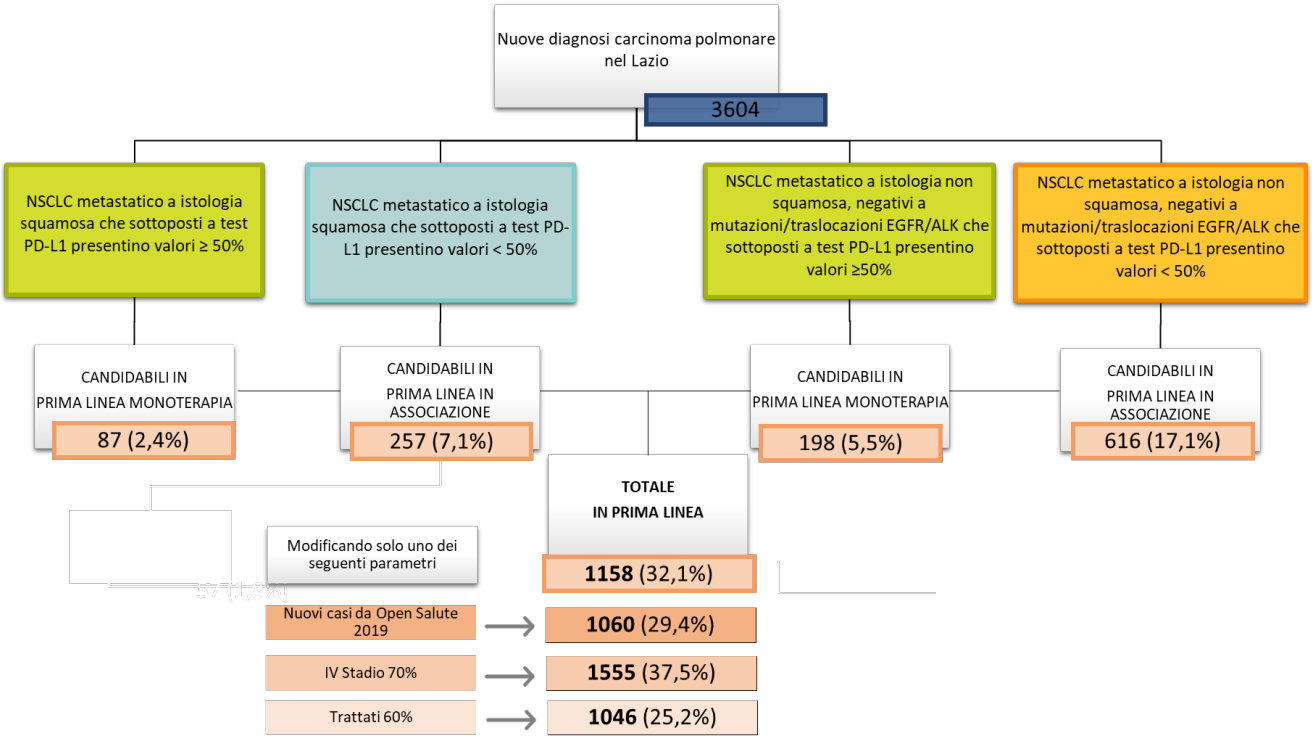
	Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Real-world treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review of recently published studies. PLoS One. 2017;12(4):e0175679. Published 2017 Apr 14. doi:10.1371/journal.pone.0175679

Materiale Aggiuntivo - Figura 1

Figura 1. Farmaci con indicazioni simili o sovrapponibili al pembrolizumab nel NSCLC e relativi anni di rimborso

Materiale Aggiuntivo - Figura 2

Figura 2. Stima della popolazione target tenendo conto della variabilità dei parametri



Note. Assunzioni e relative fonti: **nuovi casi Lazio 2019 (Open Salute Lazio)**; NSCLC 89% (RTL); **IV Stadio 70% (letteratura limite superiore)**; **Trattati 60% (osservato)**; Squamoso 25,5% (RTL); Non Squamoso 74,5% (RTL);Non squamoso senza mutazioni 81% (RTL); Non squamoso e Squamoso testato PD-L1 85% (letteratura);Non squamoso e Squamoso PD-L1 non testato/non valutabile 15% (letteratura); Squamoso PD-L1<1% 35,9%; 1-49% 34,4%; ≥50% 29,7% (RTL); Non Squamoso PD-L1<1% 36,0%; 1-49% 35,5%; ≥50% 28,6% (RTL).