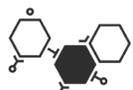


VII CONVEGNO NAZIONALE DELLA RETE ONCOLOGICA SIFaCT



Oltre il modello mutazionale e l'oncologia di precisione: la medicina personalizzata



ONCOFARMA

Milano 23-24 Giugno 2023



Investigator Meeting PEMBROREAL

Alessandro Cafaro,

Farmacista dirigente presso IRCCS Istituto Romagnolo
per lo studio dei tumori «Dino Amadori»

Disegno dello studio

Studio osservazionale, retrospettivo, no profit, multicentrico, di Pembrolizumab utilizzato in monoterapia o in associazione a chemioterapia nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da NSCLC metastatico, negativi per la mutazione di EGFR e ALK

- **Promotore:** Sifact
- **Studio numero:** PembroReal study - SIFaCT-01-2020
- **Quesito clinico:** Valutazione di efficacia, attività e sicurezza di Pembrolizumab utilizzato da solo o in associazione a chemioterapia a base di platino nel trattamento di pazienti affetti da NSCLC non precedentemente trattati per malattia metastatica che accedono alla terapia **secondo i criteri di rimborsabilità previsti da AIFA nella normale pratica clinica.**
- **Periodo di reclutamento dei pazienti:** 25 Giugno 2017 – 31 Dicembre 2020
- **Follow up:** fino al 28 Febbraio 2022
- **Raccolta ed analisi dei dati:** **Terminata**

Studio italiano
interamente
promosso e svolto
dai farmacisti



- La popolazione selezionata nei due studi registrativi di Pembrolizumab come I linea di terapia nel NSCLC, non risulta del tutto sovrapponibile a quella che, da indicazioni approvate, **accede alla terapia nella normale pratica clinica in Italia**

| Keynote - 024 | Pembrolizumab monoterapia |
|--|--|
| NSCLC IV stadio | NSCLC IV stadio |
| No mutazioni EGFR | No mutazioni EGFR |
| No traslocazioni ALK | No traslocazioni ALK |
| No precedenti terapie per malattia metastatica | No precedenti terapie per malattia metastatica |
| ECOG PS 0-1 | ECOG PS 0-2 |
| Aspettativa di vita superiore ai 3 mesi | |
| TPS di PDL-1 \geq 50% | TPS di PDL-1 \geq 50% |
| No metastasi cerebrali attive | |

| Keynote - 189 | Pembrolizumab +chemioterapia |
|--|--|
| NSCLC IV stadio | NSCLC IV stadio |
| No mutazioni EGFR | No mutazioni EGFR |
| No traslocazioni ALK | No traslocazioni ALK |
| No precedenti terapie per malattia metastatica | No precedenti terapie per malattia metastatica |
| ECOG PS 0-1 | ECOG PS 0-2 |
| Aspettativa di vita superiore ai 3 mesi | |
| | TPS di PDL-1 $<$ 50% |
| No metastasi cerebrali attive | |

Obiettivi

Il quesito clinico è la valutazione di efficacia, attività e sicurezza di Pembrolizumab utilizzato da solo o in associazione a chemioterapia a base di platino nei pazienti affetti da NSCLC non precedentemente trattati per malattia metastatica che accedono alla terapia secondo **i criteri di rimborsabilità previsti da AIFA.**

Obiettivo primario: attività, efficacia e sicurezza di Pembrolizumab nei pazienti che hanno accesso nella normale pratica clinica al farmaco secondo le indicazioni SSN

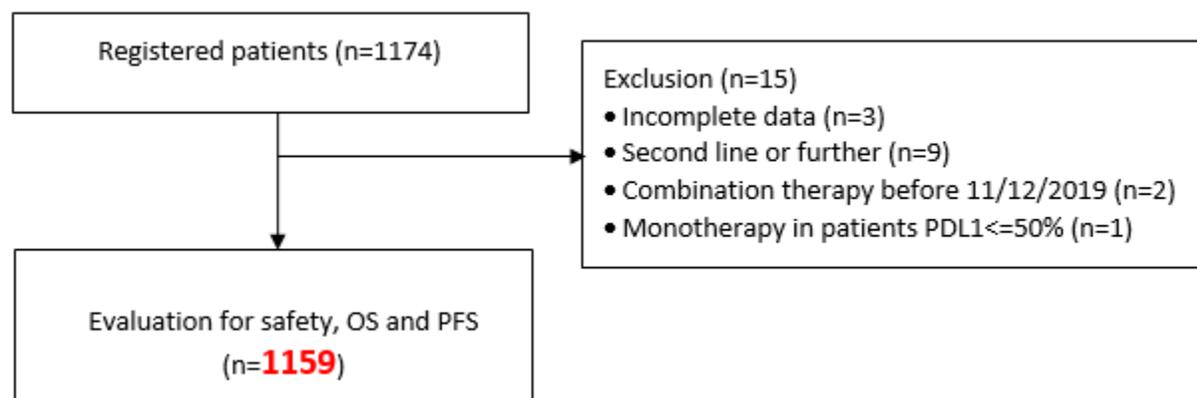
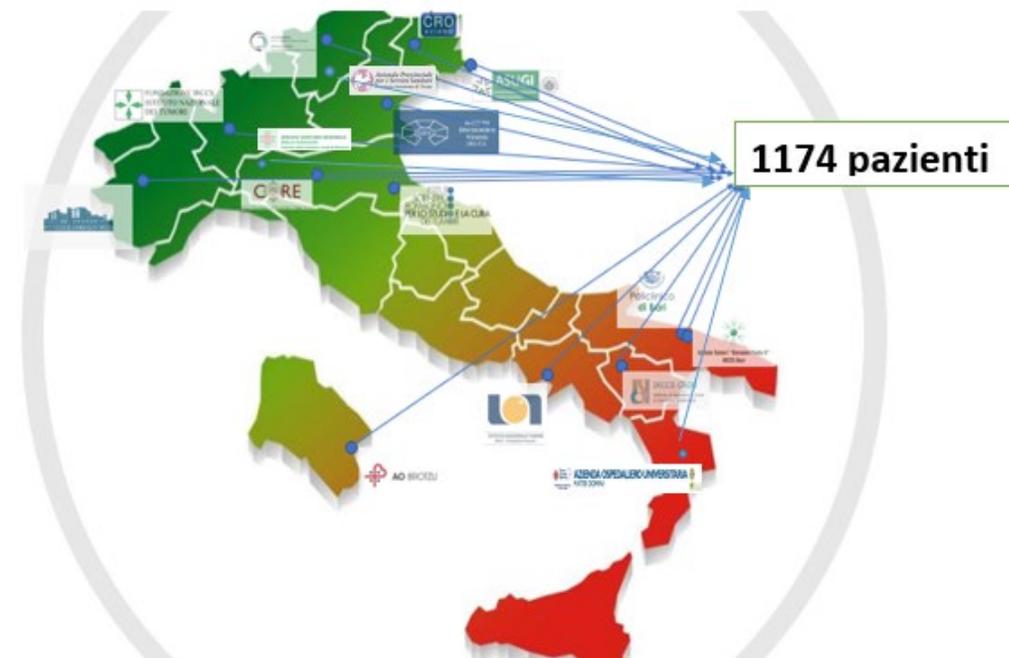
Obiettivi secondari: valutare gli stessi output clinici in specifiche sottopopolazioni, utilizzando come fattori di stratificazione:

- Terapia Oncologica
- Espressione PD-L1
- Istologia
- Performance Status ECOG
- Fumo di sigaretta
- Presenza di metastasi cerebrali
- Età
- Sesso



Centri Partecipanti

| Center | Pazienti Arruolati |
|---------------------------------------|--------------------|
| IRCCS –IRST Meldola (FC) | 128 |
| IRCCS – IOV Padova | 135 |
| IRCCS – CRO Aviano (PN) | 93 |
| IRCCS – Candiolo (TO) | 28 |
| IRCCS - INT Milano | 92 |
| IRCCS – CROB Rionero del Vulture (PZ) | 33 |
| IRCCS - GPII Bari | 174 |
| IRCCS – INT Pascale Napoli | 88 |
| IRCCS – AUSL Reggio Emilia | 74 |
| Policlinico di Bari | 7 |
| AO – Brotzu Cagliari | 111 |
| ASU - Giuliano Isontina Trieste | 36 |
| AS – Alto Adige Bolzano | 19 |
| APSS - Trento | 62 |
| AUSL - Piacenza | 35 |
| AOU – Materdomini Catanzaro | 59 |
| TOTALE | 1174 |



Centri Partecipanti

| Variable | Keynote 024 | Keynote 189 | Mono n=880 (%) | Comb n=279 (%) |
|----------------------------|---------------|--------------|-------------------------|-------------------|
| Age (continuous) | | | | |
| Median (range) | 64.5 | | 69.9 (37.9-90.2) | 65.5 (34.2-79.3) |
| Age (categorical) | | | | |
| <75 | | | 651 (74.0) | 257 (92.1) |
| ≥75 | | | 229 (26.0) | 22 (7.9) |
| Gender | | | | |
| Male | 59.7 % | 62,5% | 618 (70.2) | 187 (67.0) |
| Female | | | 262 (29.8) | 92 (33.0) |
| Histology | | | | |
| Adenocarcinoma | | | 673 (76.5) | 273 (97.9) |
| NOS carcinoma | | | 37 (4.2) | 6 (2.1) |
| Carcinoma a grandi cellule | | | 4 (0.5) | 0 (0.0) |
| Carcinoma adenosquamoso | | | 7 (0.8) | 0 (0.0) |
| Carcinoma squamocellulare | | | 158 (18.0) | 0 (0.0) |
| Unknown – N/D | | | 1 | 0 |
| EGFR status known | | | | |
| Yes | | | 788 (89.5) | 279 (100.0) |
| No | | | 92 (10.5) | 0 (0.0) |
| EGFR mutation | | | | |
| Negative | | | 788 (100.0) | 279 (100.0) |
| ALK status known | | | | |
| Yes | | | 790 (89.8) | 279 (100.0) |
| No | | | 90 (10.2) | 0 (0.0) |
| ALK status known | | | | |
| Negative | | | 790 (100.0) | 279 (100.0) |

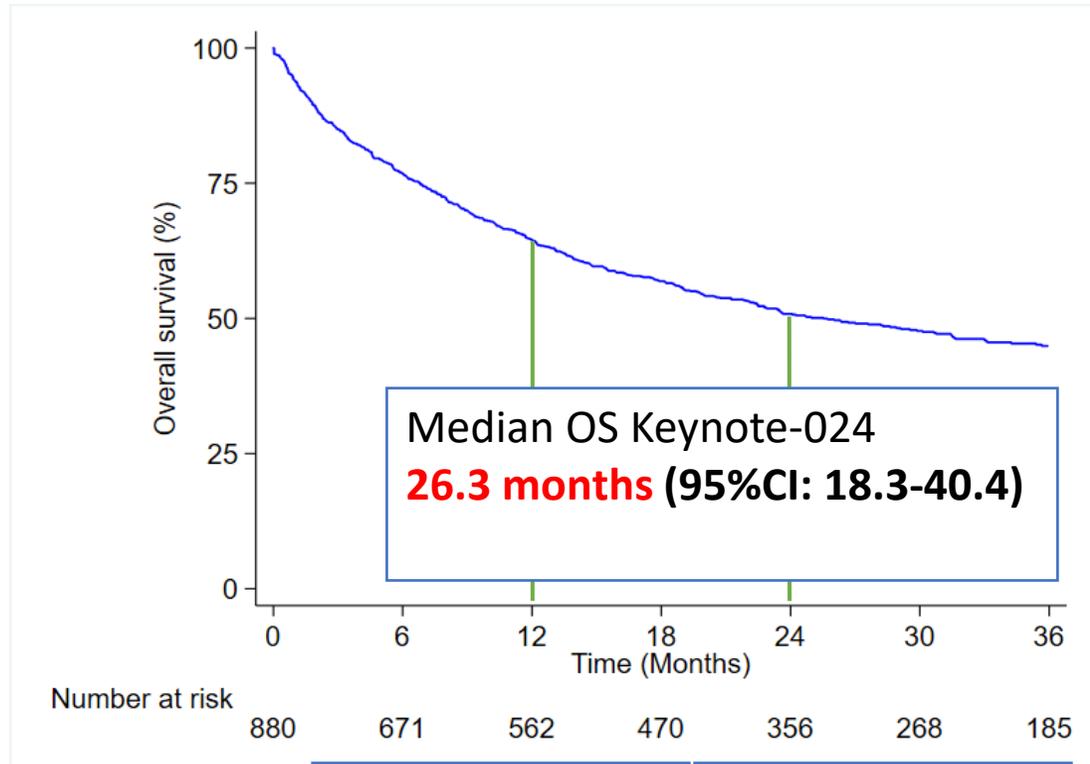
| Variable | Keynote 024 | Keynote 189 | Mono n=880 (%) | Comb n=279 (%) |
|--|---------------|--------------|-------------------|-------------------|
| PDL1 | | | | |
| <1% | | | 0 (0.0) | 123 (44.1) |
| 1-49% | | | 0 (0.0) | 156 (55.9) |
| ≥50% | | | 880 (100.0) | 0 |
| PDL1 (detail) | | | | |
| <1% | | 31% | 0 (0.0) | 123 (61.8) |
| 1-10% | | | 0 (0.0) | 48 (20.6) |
| 11-20% | | | 0 (0.0) | 16 (7.5) |
| 21-30% | | | 0 (0.0) | 9 (4.0) |
| 31-40% | | | 0 (0.0) | 11 (4.5) |
| 41-49% | | | 0 (0.0) | 3 (1.5) |
| 50-59% | | | 140 (26.5) | 0 (0.0) |
| 60-69% | | | 72 (13.7) | 0 (0.0) |
| 70-79% | | | 104 (19.8) | 0 (0.0) |
| 80-89% | | | 91 (17.3) | 0 (0.0) |
| 90-99% | | | 104 (19.7) | 0 (0.0) |
| 100% | | | 16 (3.0) | 0 (0.0) |
| Unknown | | | 353 | 69 |
| PS ECOG | | | | |
| 0 | 35,1 % | 45,5% | 366 (42.0) | 107 (39.5) |
| 1 | | | 435 (49.9) | 148 (54.6) |
| 2 | | | 71 (8.1) | 16 (5.9) |
| Unknown | | | 8 | 8 |
| Smoking history | | | | |
| Ex smoker | | | 251 (46.3) | 59 (41.8) |
| Smoker | | | 186 (34.3) | 49 (34.8) |
| Not smoker | 3,2 % | 11,2% | 105 (19.4) | 33 (23.4) |
| Unknown | | | 338 | 138 |
| Presence of active brain metastases | | | | |
| Yes | | | 134 (15.7) | 48 (17.6) |
| No | | | 717 (84.3) | 225 (82.4) |
| Unknown | | | 29 | 6 |

Outcome monoterapia

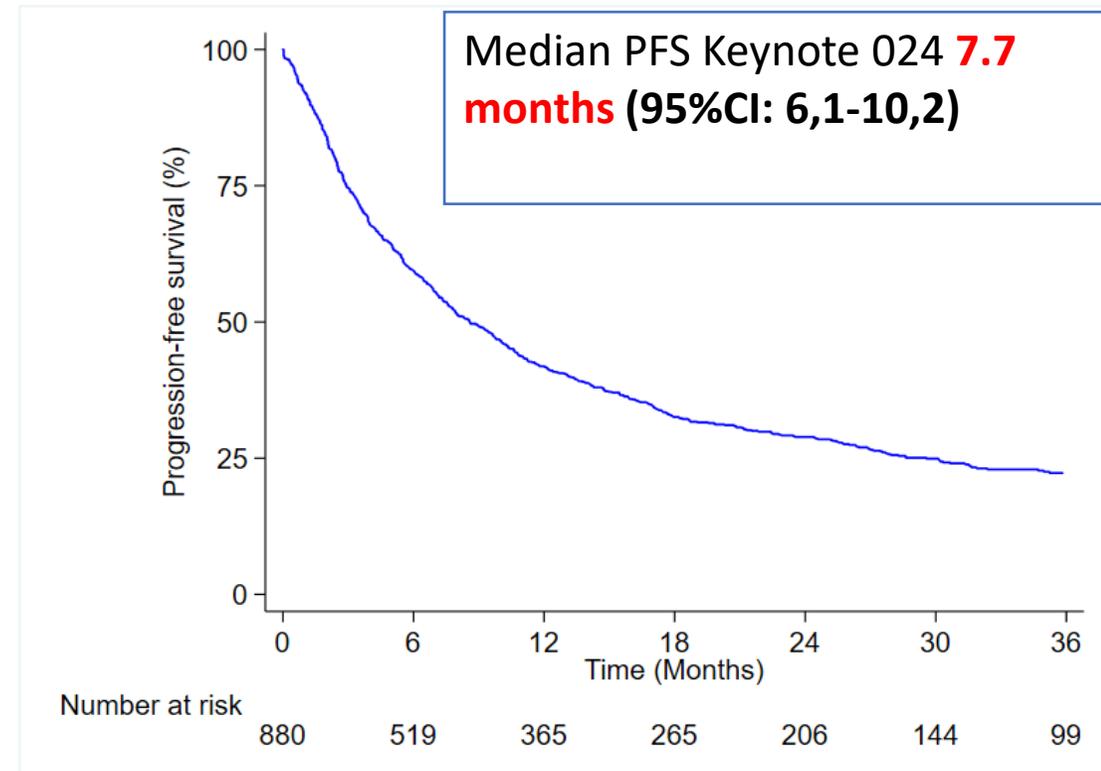
Median FU: 35,1 mesi

Median OS
25.5 months (95%CI: 21.8-31.6)

Median PFS:
8.6 months (95%CI 7.6-10.0)



| | |
|----------------------|----------------------|
| 12 months OS (95%CI) | 24 months OS (95%CI) |
| 64.6 (61.3-67.7) | 50.8 (47.4-54.1) |

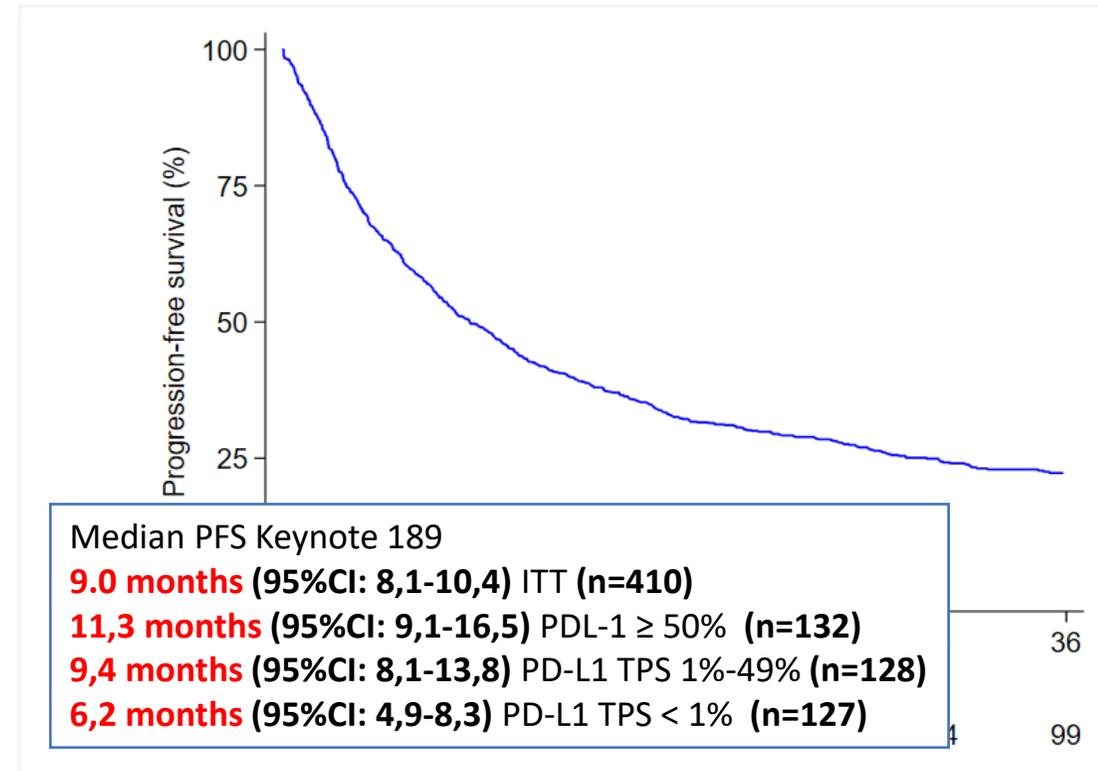
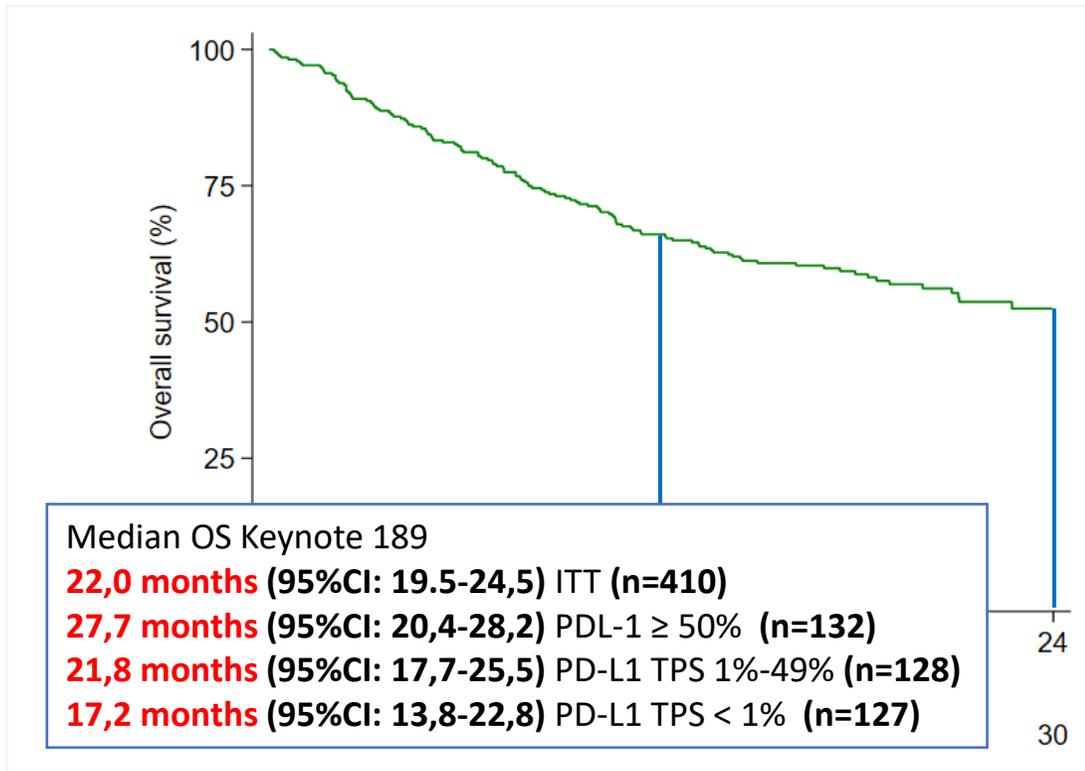


Outcome terapia di combinazione

Median FU: **19,7 mesi**

Median OS: **NR**

Median PFS combo:
8.0 mesi (95%CI: 6,5-9,2)



| 12 months OS (95%CI) | 24 months OS (95%CI) |
|-------------------------|-------------------------|
| 66.1 (60.2-71,4) | 52.5 (45.4-59.1) |

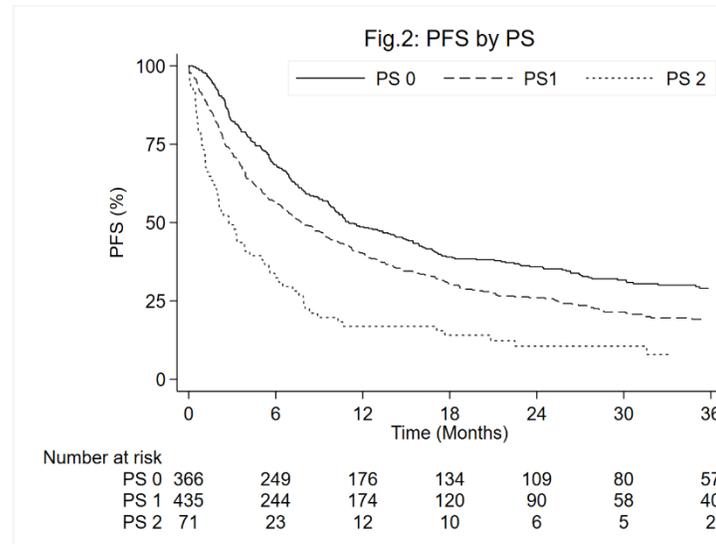
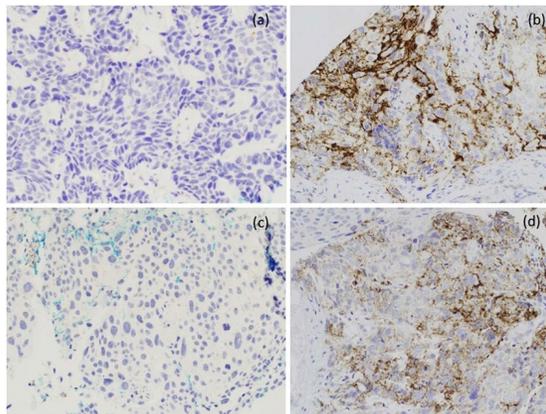
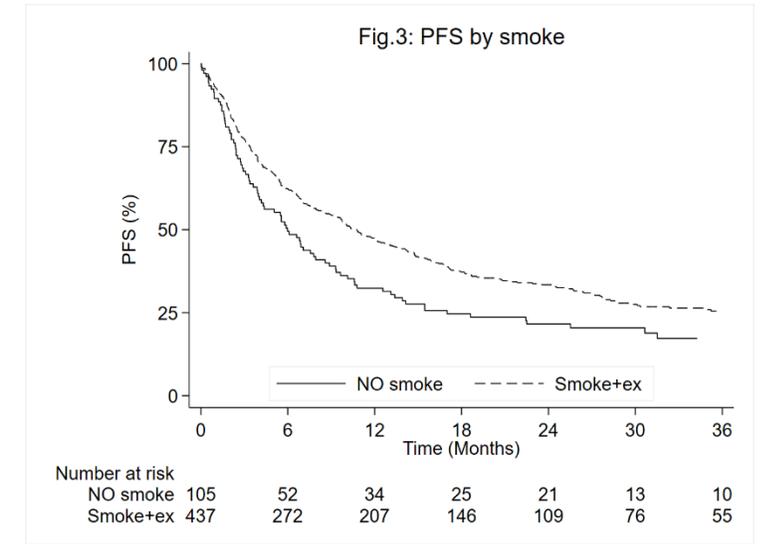
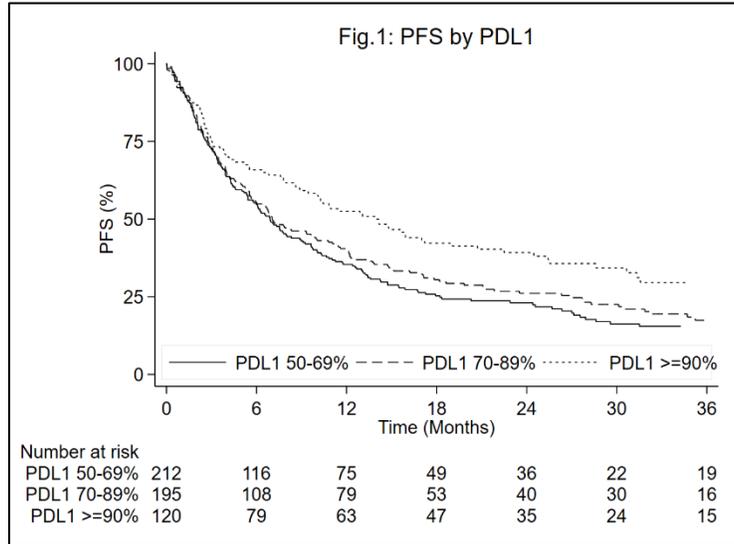
Outcome monoterapia: PFS per sottopopolazioni

| | Number of patients | Number of events | Median PFS (95%CI) | p-value log-rank test |
|-------------------------|--------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| All cases | 880 | 666 | 8.6 (7.6-10.0) | - |
| Age | | | | |
| <75 yrs | 651 | 418 | 8.5 (7.1-10.1) | 0.640 |
| ≥75 yrs | 229 | 141 | 9.1 (7.4-10.8) | |
| Gender | | | | |
| Male | 618 | 480 | 8.3 (7.2-10.0) | 0.108 |
| Female | 262 | 186 | 9.2 (7.2-12.1) | |
| Histologic types | | | | |
| Squamo | 158 | 133 | 8.4 (6.2-12.1) | 0.092 |
| No squamo | 717 | 459 | 8.6 (7.5-10.4) | |
| PDL1 | | | | |
| 50-69% | 212 | 176 | 6.9 (5.4-8.9) | 0.032 |
| 70-89% | 195 | 155 | 7.0 (5.6-10.0) | |
| ≥90% | 120 | 79 | 13.9 (8.9-19.0) | |

Outcome monoterapia: PFS per sottopopolazioni

| | Number of patients | Number of events | Median PFS (95%CI) | p-value log-rank test |
|-------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------|
| PS ECOG | | | | |
| 0 | 366 | 256 | 11.1 (9.8-14.8) | <0.001 |
| 1 | 435 | 339 | 7.8 (6.4-9.5) | |
| 2 | 71 | 64 | 2.8 (1.7-5.1) | |
| Fumo | | | | |
| No fumatore | 105 | 86 | 5.9 (3.9-8.6) | 0.007 |
| Fumatore+ex | 437 | 317 | 10.8 (8.9-13.1) | |
| Presence of brain metastases | | | | |
| Yes | 134 | 108 | 6.3 (4.2-8.9) | 0.053 |
| No | 717 | 538 | 9.3 (7.7-10.4) | |

Outcome monoterapia: fattori predittivi PFS



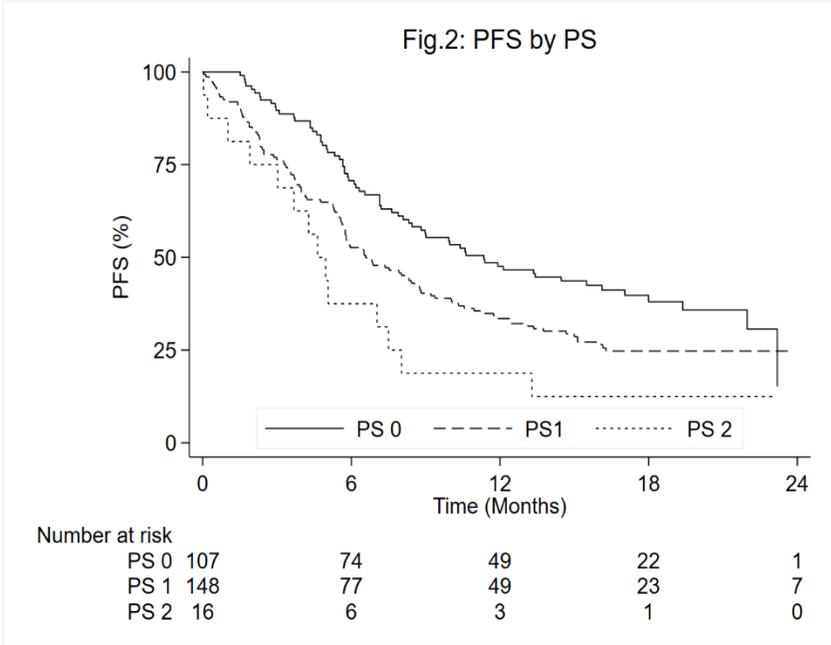
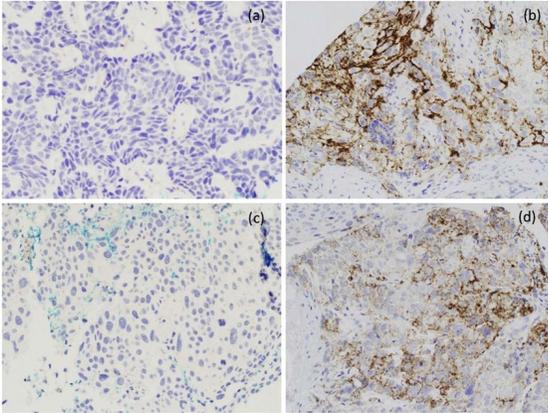
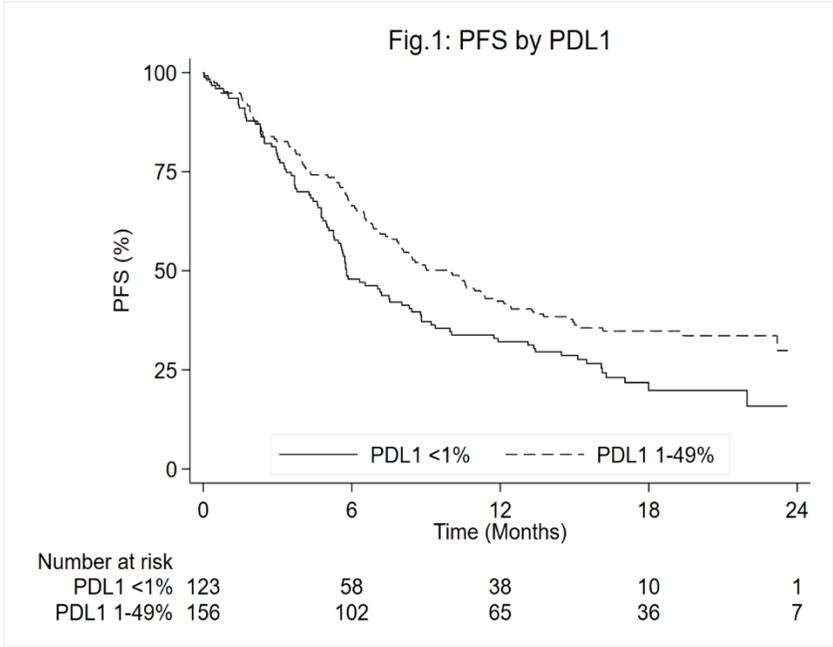
Outcome pembrolizumab+CT: PFS per sottopopolazioni

| | Number of patients | Number of events | Median PFS (95%CI) | p-value log-rank test |
|-------------------------------|--------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| All cases | 279 | 197 | 8.0 (6.5-9.2) | - |
| Age | | | | |
| <75 yrs | 257 | 181 | 7.9 (6.5-9.2) | 0.853 |
| ≥75 yrs | 22 | 16 | 8.3 (5.1-16.2) | |
| Gender | | | | |
| Male | 187 | 135 | 7.9 (5.9-10.0) | 0.470 |
| Female | 92 | 62 | 8.0 (6.1-10.6) | |
| Histologic types (OLD) | | | | |
| Adeno | 273 | 191 | 8.1 (6.8-9.9) | - |
| No Adeno | 6 | 6 | - | |
| PDL1 | | | | |
| <1% | 123 | 95 | 5.8 (5.3-8.0) | 0.009 |
| 1-49% | 156 | 102 | 9.9 (7.6-11.8) | |

Outcome pembrolizumab+CT: PFS per sottopopolazioni

| | Number of patients | Number of events | Median PFS (95%CI) | p-value log-rank test |
|-------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------|
| Combination | | | | |
| Cisplatino | 55 | 37 | 10.4 (7.9-14.5) | 0.247 |
| Carboplatino | 224 | 160 | 7.1 (6.0-8.8) | |
| PS ECOG | | | | |
| 0 | 107 | 66 | 11.3 (8.3-17.0) | 0.003 |
| 1 | 148 | 110 | 6.6 (5.7-8.8) | |
| 2 | 16 | 14 | 4.6 (1.9-7.5) | |
| Fumo | | | | |
| No fumatore | 33 | 26 | 7.5 (5.7-11.9) | 0.288 |
| Fumatore+ex | 108 | 70 | 8.6 (6.5-13.3) | |
| Presence of brain metastases | | | | |
| Yes | 48 | 32 | 8.0 (5.3-15.0) | 0.490 |
| No | 218 | 94 | 7.9 (6.5-9.2) | |

Outcome pembrolizumab + CT: fattori predittivi PFS



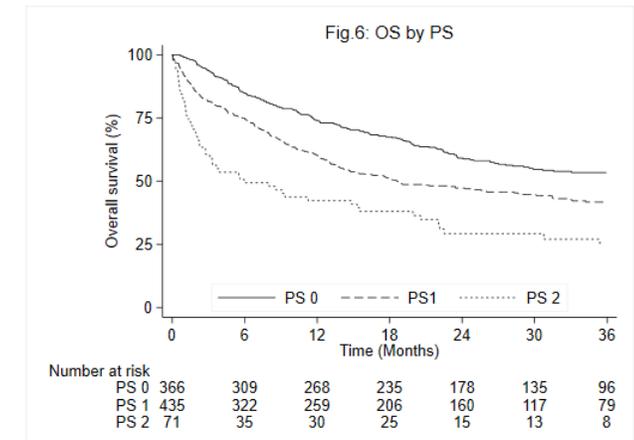
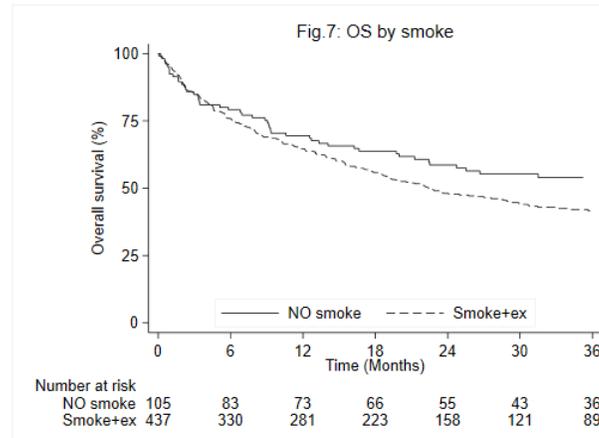
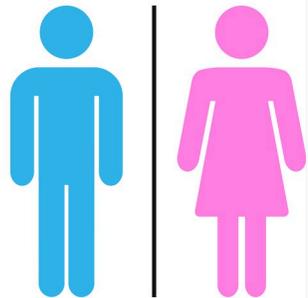
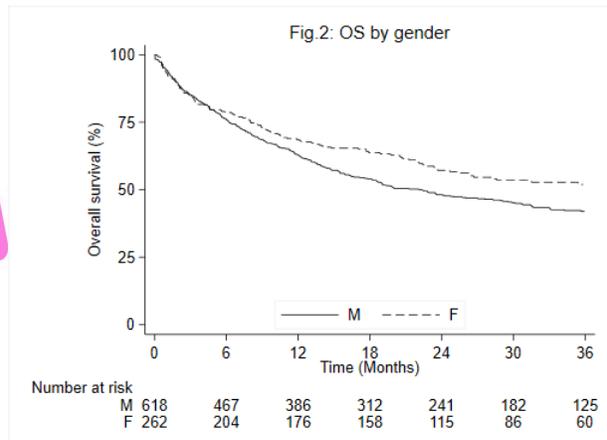
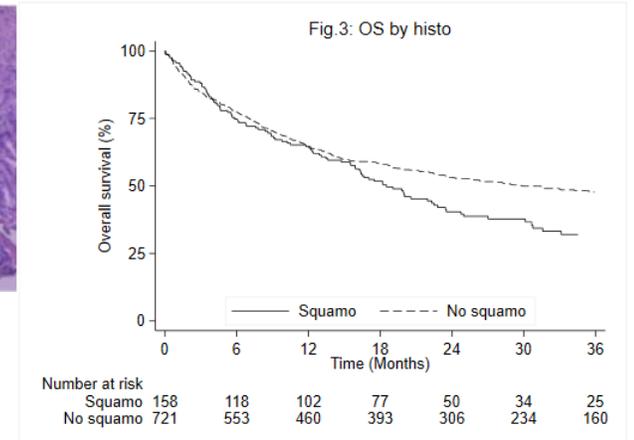
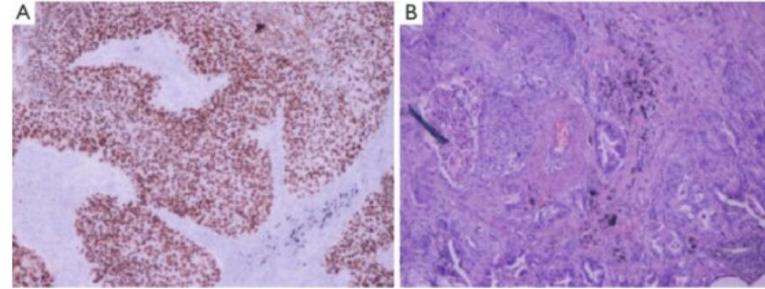
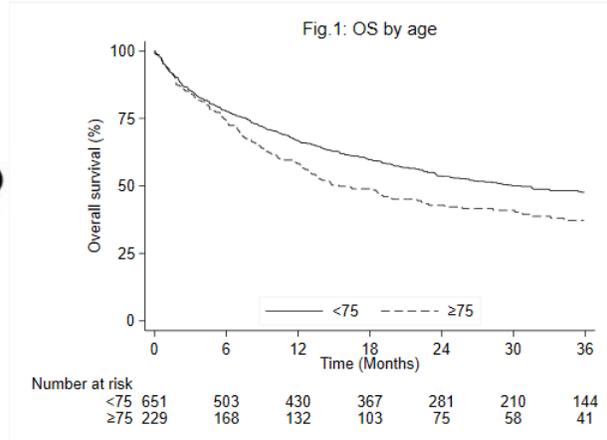
Outcome monoterapia: OS per sottopopolazioni

| | Number of patients | Number of events | Median OS (95%CI) | 12-months survival (95%CI) | 24-months survival (95%CI) | p-value log-rank test |
|-------------------------|--------------------|------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| All cases | 880 | 467 | 25.5 (21.8-31.6) | 64.6 (61.3-67.7) | 50.8 (47.4-54.1) | - |
| Age | | | | | | |
| <75 yrs | 651 | 326 | 30.7 (23.6-48.7) | 66.8 (63.0-70.3) | 57.3 (52.7-61.5) | 0.002 |
| ≥75 yrs | 229 | 106 | 15.4 (12.4-22.5) | 58.3 (51.6-64.4) | 42.8 (36.2-49.3) | |
| Gender | | | | | | |
| Male | 618 | 347 | 22.3 (17.8-28.9) | 62.9 (59.0-66.6) | 48.1 (44.1-52.1) | 0.014 |
| Female | 262 | 120 | 39.1 (25.5-NE) | 68.5 (62.5-73.8) | 57.2 (50.8-63.1) | |
| Histologic types | | | | | | |
| Squamo | 158 | 101 | 18.5 (15.5-22.8) | 64.6 (56.6-71.5) | 40.4 (32.5-48.2) | 0.010 |
| No squamo | 721 | 365 | 29.9 (23.5-39.1) | 64.7 (61.1-68.1) | 53.2 (49.4-56.8) | |
| PDL1 | | | | | | |
| 50-69% | 212 | 138 | 15.5 (10.7-19.8) | 54.7 (47.8-61.1) | 48.7 (39.5-57.2) | 0.117 |
| 70-89% | 195 | 131 | 15.3 (11.6-21.3) | 56.9 (49.7-63.5) | 38.4 (31.4-45.4) | |
| ≥90% | 120 | 66 | 22.5 (14.1-40.4) | 66.5 (57.2-74.2) | 49.4 (39.9-58.2) | |

Outcome monoterapia: OS per sottopopolazioni

| | Number of patients | Number of events | Median OS (95%CI) | 12-months survival (95%CI) | 24-months survival (95%CI) | p-value log-rank test |
|-------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| PS ECOG | | | | | | |
| 0 | 366 | 171 | 38.5 (29.5-NE) | 73.9 (69.1-78.1) | 64.5 (58.4-69.9) | <0.001 |
| 1 | 435 | 241 | 18.6 (14.1-28.6) | 60.4 (55.6-64.8) | 47.2 (42.4-51.9) | |
| 2 | 71 | 51 | 5.9 (2.8-15.5) | 42.3 (30.7-53.4) | 29.3 (18.8-40.5) | |
| Fumo | | | | | | |
| No fumatore | 105 | 48 | NR | 69.5 (59.8-77.4) | 58.6 (48.5-67.4) | 0.044 |
| Fumatore+ex | 437 | 246 | 22.4 (18.7-28.9) | 64.6 (59.9-68.9) | 48.1 (43.2-52.9) | |
| Presence of brain metastases | | | | | | |
| Yes | 134 | 78 | 23.5 (13.5-29.9) | 60.5 (51.6-68.2) | 48.8 (39.8-57.1) | 0.291 |
| No | 717 | 377 | 25.5 (20.0-35.7) | 65.2 (61.6-68.6) | 50.9 (47.2-54.6) | |

Outcome monoterapia: fattori predittivi OS



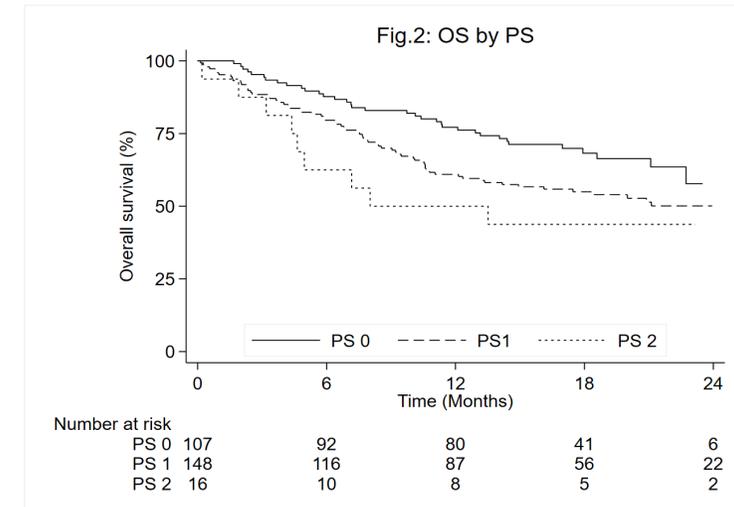
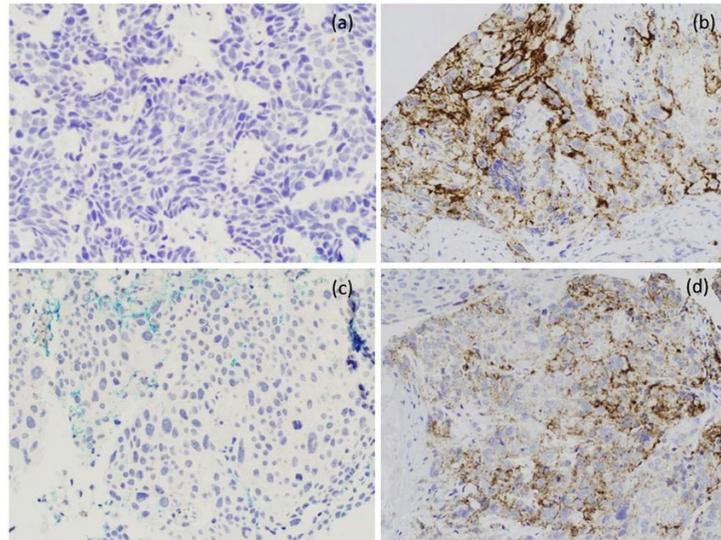
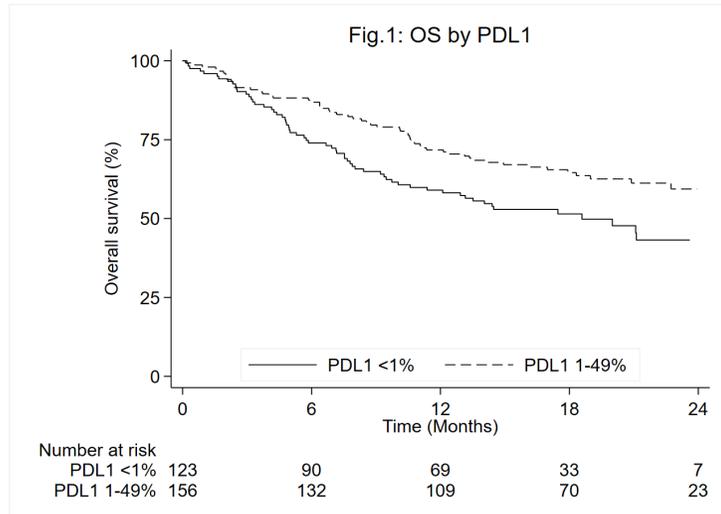
Outcome pemrolizumab + CT: OS per sottopopolazioni

| | Number of patients | Number of events | 12-months survival (95%CI) | 24-months survival (95%CI) | p-value log-rank test |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| All cases | 279 | 119 | 66.1 (60.2-71.4) | 52.5 (45.4-59.1) | - |
| Age | | | | | |
| <75 yrs | 257 | 108 | 66.3 (60.1-71.8) | 53.2 (52.7-61.5) | 0.691 |
| ≥75 yrs | 22 | 11 | 63.6 (51.6-64.4) | 0 | |
| Gender | | | | | |
| Male | 187 | 86 | 62.9 (59.0-66.6) | 48.1 (44.1-52.1) | 0.087 |
| Female | 92 | 33 | 68.5 (62.5-73.8) | 57.2 (50.8-63.1) | |
| Histologic types | | | | | |
| Adeno | 273 | 115 | 66.8 (60.8-72.1) | 52.9 (45.7-59.5) | |
| No Adeno | 6 | 4 | - | - | |
| PDL1 | | | | | |
| <1% | 123 | 62 | 59.0 (49.8-67.2) | 43.2 (32.3-53.6) | 0.008 |
| 1-49% | 156 | 57 | 71.8 (63.9-78.2) | 59.4 (50.1-67.5) | |

Outcome pembrolizumab + CT: OS per sottopopolazioni

| | Number of patients | Number of events | 12-months survival (95%CI) | 24-months survival (95%CI) | p-value log-rank test |
|-------------------------------------|--------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Combination | | | | | |
| Cisplatino | 55 | 26 | 65.3 (51.1-76.3) | 42.5 (24.9-59.9) | 0.533 |
| Carboplatino | 224 | 93 | 66.3 (59.8-72.1) | 54.8 (47.4-61.7) | |
| PS ECOG | | | | | |
| 0 | 107 | 35 | 77.2 (67.9-84.1) | 57.7 (41.9-70.7) | 0.031 |
| 1 | 148 | 69 | 61.0 (52.6-68.3) | 50.1 (41.1-58.5) | |
| 2 | 16 | 9 | 50.0 (24.5-71.1) | 43.8 (19.8-65.6) | |
| Fumo | | | | | |
| No fumatore | 33 | 11 | 81.0 (62.5-91.0) | 51.3 (25.5-72.2) | 0.277 |
| Fumatore+ex | 108 | 47 | 66.4 (56.6-74.4) | 51.5 (40.2-61.7) | |
| Presence of brain metastases | | | | | |
| Yes | 48 | 21 | 62.4 (47.2-74.4) | 52.2 (34.6-67.2) | 0.740 |
| No | 225 | 94 | 67.4 (60.8-73.2) | 53.6 (45.9-60.6) | |

Outcome pembrolizumab + CT: fattori predittivi OS



Best Overall Response e duration of response

| | Mono n=880 | Comb n=279 |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Best overall response | | |
| Complete response | 24 (2.7) | 5 (1.8) |
| Partial response | 155 (17.6) | 53 (19.0) |
| Stable disease | 204 (23.2) | 62 (22.2) |
| Progressive disease | 228 (25.9) | 54 (19.4) |
| Not yet documented | 269 (30.6) | 105 (37.6) |

| | Number of patients | Number of events | Median duration in months (95%CI) |
|-------------|-------------------------------|-------------------------|--|
| All cases | 230 | 111 | 26.8 (20.2-32.9) |
| Monotherapy | 176 | 86 | 27.1 (22.0-33.8) |
| Combination | 54 | 25 | 14.4 (11.1-NE) |

Safety

73,4 %
keynote-24

99,8 %
keynote-189

| Toxicities | Mono n=880 (%) | | Combo n=279 (%) | |
|--|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| At least one | 332 (37,7) | | 109 (39,1) | |
| | Any grade | Grade 3-4 | Any grade | Grade 3-4 |
| Infezioni ed infestazioni | 22 (2.5) | 1 (0,1) | 8 (2,9) | 0 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 74 (8.4) | 6 (0,7) | 120 (43.0) | 11 (7.8) |
| Disturbi del sistema immunitario | 5 (0.6) | 0 | 0 (0.0) | 0 |
| Patologie endocrine | 60 (6.8) | 0 | 7 (2.5) | 0 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 92 (10.5) | 2 (0,2) | 36 (12.9) | 0 |
| Disturbi psichiatrici | 13 (1.5) | 0 | 3 (1.0) | 0 |
| Patologie del sistema nervoso | 48 (5.5) | 0 | 28 (10.0) | 0 |
| Patologie dell'Occhio | 13 (1.5) | 0 | 15 (5.4) | 0 |
| Patologie cardiache | 23 (2.6) | 1 (0,1) | 8 (2.9) | 0 |
| Patologie vascolari | 13 (1.0) | 0 | 5 (1.8) | 0 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 140 (15.9) | 1 (0,1) | 34 (5.7) | 1 (0.4) |
| Patologie gastrointestinali | 209 (23.8) | 14 (1,6) | 120 (43.0) | 6 (2,2) |
| Patologie epatobiliari | 14 (1.6) | 0 | 8 (2.9) | 0 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 197 (22.4) | 13 (1,5) | 60 (21.5) | 2 (0,7) |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 90 (10.2) | 2 (0,2) | 26 (5.7) | 0 |
| Patologie renali ed urinarie | 15 (1.7) | 1 (0,1) | 17 (6.1) | 0 |
| patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 1203 (23.4) | 13 (1,5) | 102 (36.6) | 5 (1,8) |
| Esami diagnostici | 89 (10.1) | 13 (1,5) | 70 (25.1) | 2 (0,7) |

Cause di interruzione della terapia

| Cause of discontinuation | Keynote-24 | Keynote-189 | Mono n=880 | Comb n=279 |
|---|--------------|---------------|---------------|-----------------|
| Progressive disease or clinical progressive disease | | | 474 (53.9) | 154 (55.2) |
| Unacceptable toxicity | 7,1 % | 13,8 % | 55 (6.3) | 15 (5.4) |
| Lost to follow up | | | 39 (4.4) | 22 (7.9) |
| Patient's decision | | | 4 (0.5) | 0 (0.0) |
| Clinical decision | | | 46 (5.2) | 9 (3.2) |
| Death | | | 120 (13.6) | 21 (7.5) |
| Not specified | | | 1 (0.1) | 0 (0.0) |
| Therapy is still ongoing at the cutoff data | | | 141 | 58 |

Gestione della tossicità

| | Mono n=880 (%) | Comb n=279 (%) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Sospensioni di uno o più farmaci | 71 (8.1) | 25 (9) |
| Interruzione definitiva dell'intero trattamento o del trattamento con Pembrolizumab | 47 (5.3) | 12 (4.3) |
| Riduzioni di dose di uno o più farmaci | 0 (0.0) | 29 (10.4) |
| Messa in atto di un trattamento farmacologico specifico per la tossicità | 177 (20.1) | 65 (23.3) |
| Ospedalizzazione o suo prolungamento | 55 (6.2) | 16 (5.7) |

- Selezione dei centri (selection bias)
- Immortal time bias
- Persi al follow-up
- Rilevazione dell'outcome

L'osservazione dei dati finali dello studio consente di affermare che:

- La popolazione trattata nella pratica clinica è diversa rispetto a quella selezionata negli studi clinici Keynote024 e Keynote189
- La PFS di Pembrolizumab usato in monoterapia nella popolazione che nella normale pratica clinica accede al normale trattamento in Italia è di **8.6 mesi (95%CI 7.6-10.0)** mentre l' OS è di **25.5 mesi (95%CI: 21.8-31.6)**
- La PFS di Pembrolizumab usato in combinazione a Sali di platino e Pemetrexed nella popolazione che nella normale pratica clinica accede al normale trattamento in Italia è di **8.0 mesi (95%CI: 6,5-9,2)**
- Quali fattori determinanti per gli esiti si individuano:
 - l'ECOG PS
 - il livello di espressione di PDL1 (PFS mono e comb– OS comb)
 - lo stato di fumatore (PFS mono – OS comb)....in direzioni diverse
 - Età (OS mono)
 - Sesso (OS mono)
 - Istologia (OS mono) – fattore che emerge solo con il tempo
- Ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità

Conclusioni

