



**FACULTAD DE FARMACIA**

GRADO EN FARMACIA



# **Nuevas terapias específicas para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico**

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2019

Autor: Alejandro López Carmona

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Enrique Barraión Catalán

## Índice

-Resumen-----	Pág. 3
-Introducción-----	Pág. 4
-Objetivos-----	Pág. 8
-Materiales y métodos-----	Pág. 9
-Resultados y Discusión-----	Pág. 11
1 Pembrolizumab	
1.1 Monoterapia	
1.2 Pembrolizumab + quimioterapia	
2 Nivolumab	
2.1 Monoterapia	
2.2 Nivolumab + quimioterapia / Nivolumab+Ipilimumab	
3 Atezolizumab	
3.1 Monoterapia	
3.2 Atezolizumab+quimioterapia/Atezolizumab+Bevacizumab	
4 Durvalumab	
4.1 Monoterapia	
4.2 Durvalumab + quimioterapia	
5 Resumen esquematizado	
-Conclusiones-----	Pág. 29
-Bibliografía-----	Pág.30

## **Resumen**

El cáncer de pulmón es una de las primeras causas de muertes en el mundo. La inmunoterapia ha cambiado radicalmente la manera de hacer frente al cáncer, ayudándose del propio sistema inmunitario del paciente. La cirugía la quimioterapia y la radioterapia han sido las formas clásicas de combatir la enfermedad, pero con la aparición de estas nuevas terapias se ha conseguido sustituir alguna de las terapias clásicas o combinarlas para conseguir un mejor efecto y una menor toxicidad para los pacientes. Los inhibidores de control inmunitario son usados en un tipo de inmunoterapia en la que se han conseguido resultados muy esperanzadores para hacer frente a la enfermedad. Dentro de los inhibidores de punto de control inmunitario podemos encontrar de varios tipos, pero nos centraremos en aquellos que bloquean PD-1 (Pembrolizumab y Nivolumab) y los que bloquean PD-L1 (Durvalumab y Atezolizumab). Utilizando estos 4 agentes se han realizado diferentes estudios tanto solos en monoterapia, combinados con quimioterapia o con otros agentes antineoplásicos. En algunos se han aprobado como tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico, como por ejemplo el Pembrolizumab que se ha convertido en el tratamiento de referencia en el cáncer de pulmón en pacientes que presentan una expresión de PD-L1 mayor al 50%.

## **Introducción**

El cáncer de pulmón se origina cuando las células del pulmón se convierten en células anormales y comienzan a crecer en forma descontrolada. Conforme se desarrollan más células cancerosas, estas pueden formar un tumor y extenderse a otras áreas del cuerpo.

Según datos de la Sociedad Americana contra el cáncer, este tipo de cáncer es la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres (22,3% del total de fallecimientos por tumores malignos) y la segunda entre las mujeres, tras el cáncer de mama (11,3% del total de muertes por cáncer) (2).

El cáncer de pulmón se puede clasificar principalmente en dos grupos:

- Cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). Constituyen alrededor del 85% de los cánceres de pulmón. Pudiendo dividirlos según donde se originen:
  - Adenocarcinoma: Constituyen el 40%. Estos cánceres se originan de versiones inmaduras de las células que en condiciones normales segregarían sustancias como moco. Por lo general, el adenocarcinoma se encuentra en partes externas del pulmón. Suele crecer más lentamente que otros tipos de cáncer de pulmón y es más probable encontrarlo antes de que se propague.
  - Carcinoma de células escamosas: Constituyen el 30%. Estos cánceres se originan de versiones inmaduras de las células escamosas, las cuales son células planas que cubren el interior de las vías respiratorias en los pulmones.
  - Carcinoma de células grandes: Constituyen el 15%. El cáncer puede aparecer en cualquier parte del pulmón, y tiende a crecer y a propagarse rápidamente, lo que puede hacer más difícil tratarlo.

- Cáncer de pulmón microcítico (SCLC). Constituyen parte de alrededor del 15% de los cánceres de pulmón (1).

El tratamiento del cáncer de pulmón depende del estado, del tipo y de las características del paciente. Principalmente los tratamientos usados son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo, la inmunooncología, específicamente los inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs), han cambiado el paradigma de cómo tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (3).

El objetivo de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico es el uso de reacciones antígeno/anticuerpo para poder erradicar las células cancerosas mediante la restauración de la capacidad del sistema inmune del individuo. Un mecanismo de los más conocidos para escapar del sistema inmune por parte de las células tumorales es la expresión del ligando de muerte programada PD-L1 que se une a PD-1 de células T, provocando una inhibición de las células T y la evasión del sistema inmune. La unión de PD-L1 a PD-1 impide que la célula T destruya las células tumorales del cuerpo (figura 1, panel izquierdo). El bloqueo de la unión de PD-L1 con PD-1 mediante un inhibidor de puntos de control inmunitario (anti-PD-L1 o anti-PD-1) permite que las células T destruyan las células tumorales (4–7).

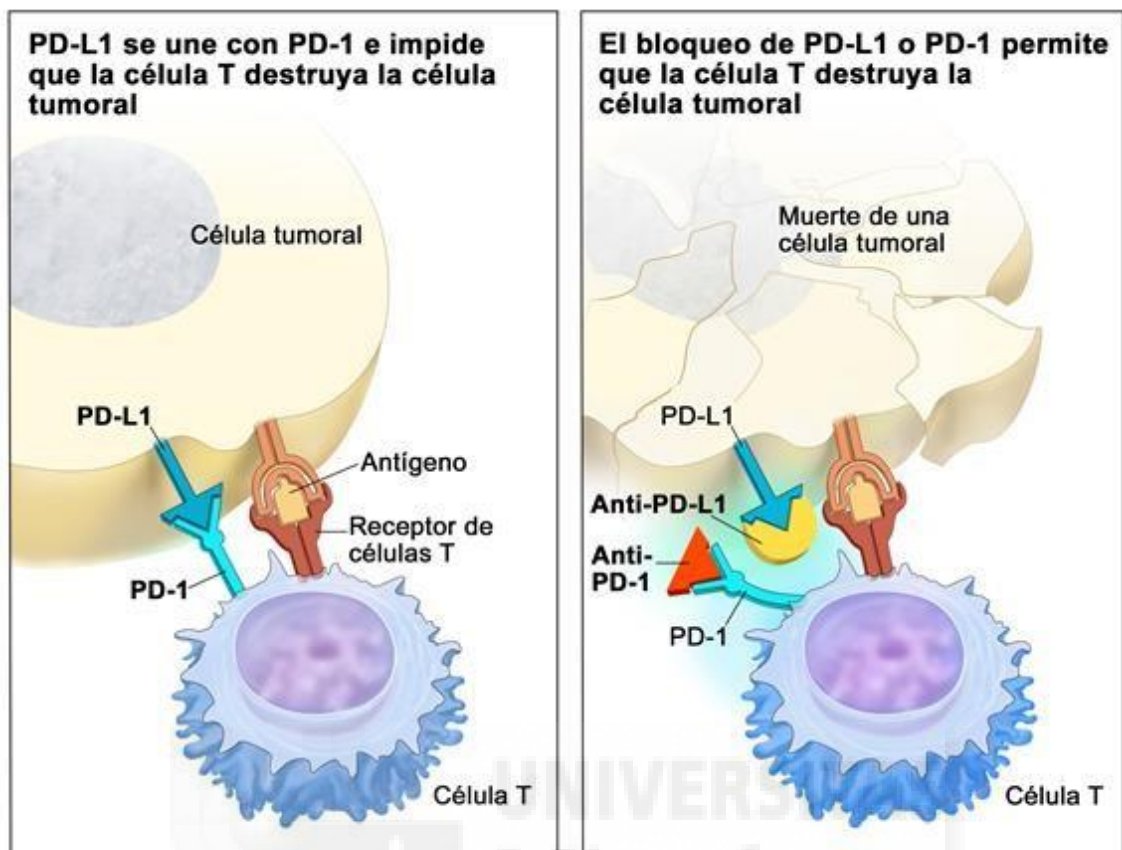


Figura 1. En el panel izquierdo se puede observar la unión producida por PD-1 y PD-L1. En el panel derecho se presenta la inhibición de la unión por los ICI's

Los inhibidores del punto de control inmunitario son aquellos que bloquean la interacción entre PD-L1 y PD-1. Los ICIs contra PD-1 (Pembrolizumab y Nivolumab) y PD-L1 (Durvalumab y Atezolizumab) han demostrado respuestas clínicas mayores tanto en grado de respuesta como de duración en comparación con la quimioterapia, además de una reducción en los efectos adversos relacionados con el tratamiento (4–7).

A partir de la aparición de los tratamientos con inhibidores de punto de control inmunitario han surgido diversos biomarcadores que permiten predecir la respuesta a estos nuevos tratamientos. Entre ellos, se puede destacar la expresión de PD-L1 en las células tumorales y la carga mutacional tumoral (TMB). La expresión de PD-L1 es el más común y por lo general el beneficio fue mayor en aquellos que tienen una alta expresión en comparación a los que tienen

una baja expresión. El ensayo de inmunohistoquímica es la prueba estándar para la detección de la expresión de PD-L1, pero este ensayo no está aún unificado y existen 2 plataformas distintas (Dako y Ventana) y hasta 4 kits diferentes de prueba. Por otro lado, el TMB hace referencia al número de mutaciones somáticas que puede tener un tumor determinado por secuenciación de ADN y a mayor mutación se produce una mejor respuesta en los tratamientos con Nivolumab (8,9).

Debido a que el bloqueo de los puntos de control activa el sistema inmune se esperan efectos adversos que estén asociados con este bloqueo. Es de vital importancia realizar el diagnóstico de los efectos adversos relacionados con el sistema inmune ya que esto influye en el resultado final de la terapia. Para ellos es necesario realizar un buen seguimiento por parte de un equipo multidisciplinar para prevenir, anticipar, detectar, tratar y monitorizar esos efectos adversos. La gravedad de estos efectos secundarios se clasifica en una escala de 1 a 4 y se ha demostrado que la administración de glucocorticoides para la inmunosupresión es efectiva para tratar estos efectos adversos. Según una reciente declaración de la Sociedad Americana de Oncología Clínica el manejo de la terapia en función de los efectos secundarios debería de realizarse de la siguiente forma (10,11):

- Grado 1. Continuar con la inmunoterapia con cuidadoso control
- Grado 2. Administrar una dosis de prednisona de 0,5 o 1 mg/kg/día
- Grado 3. Administrar una dosis de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o si no hay mejoría usar infliximab.
- Grado 4. Interrupción del tratamiento con inmunoterapia.

## **Objetivos**

- Estudiar la efectividad de los tratamientos inmunoterapéuticos como única terapia para el manejo del cáncer de pulmón no microcítico.
- Estudiar la efectividad del uso de la inmunoterapia combinada con quimioterapia u otros agentes para el manejo del cáncer de pulmón no microcítico.
- Evaluar la seguridad de los tratamientos en los que se usan agentes inmunoterapéuticos (ICI)





## **Materiales y métodos**

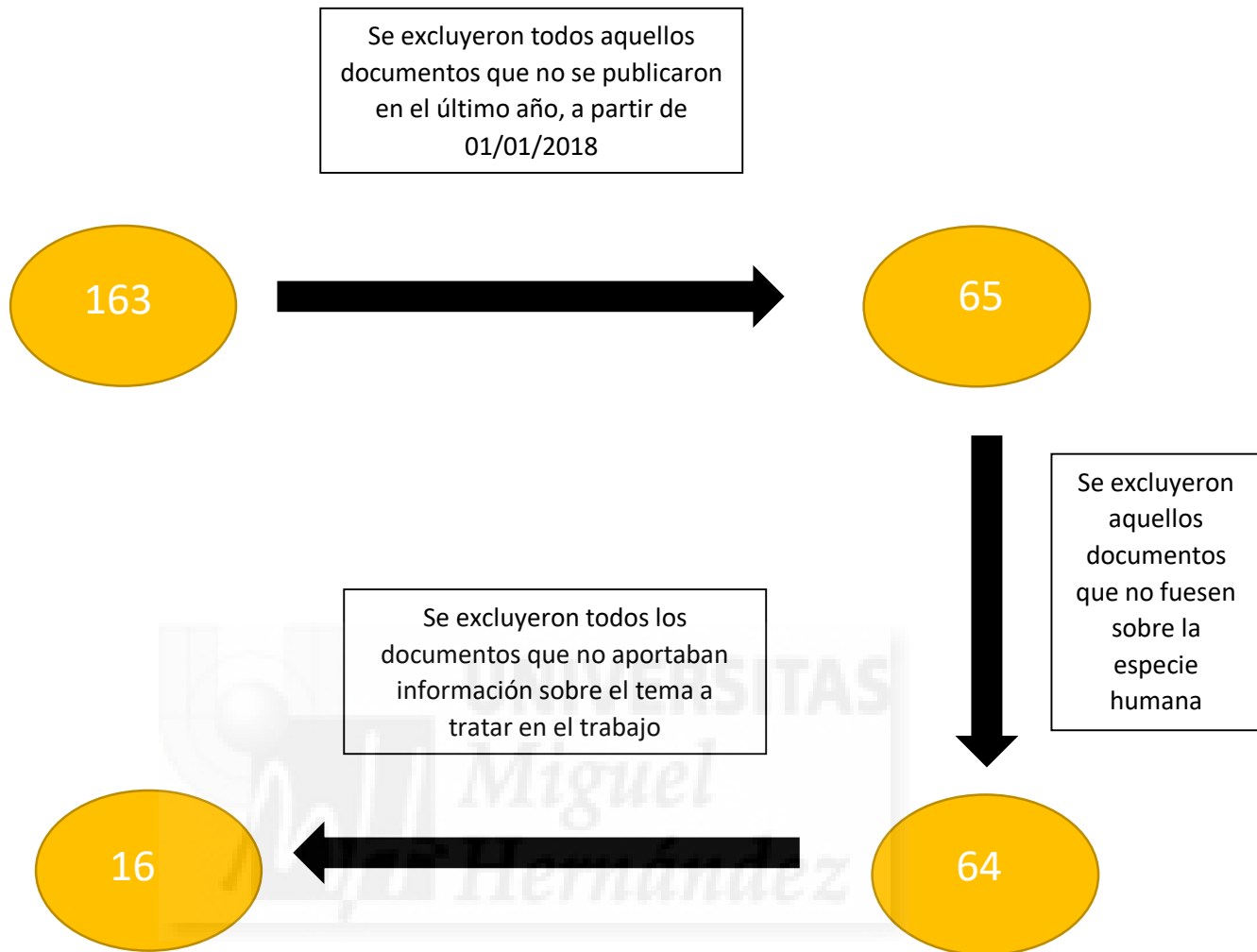
Este trabajo está basado en la revisión bibliográfica de artículos relacionados con la inmunoterapia, específicamente los inhibidores de punto de control inmunitario PD-1/PD-L1, como base del tratamiento para hacer frente al cáncer de pulmón no microcítico. Para encontrar los artículos en los que basar la revisión se ha realizado una búsqueda en la base de datos de PubMed.

Para realizar la búsqueda se buscaron los respectivos Mesh de las palabras clave seleccionadas para la búsqueda, consiguiendo los siguientes Mesh y su correspondiente ecuación de la búsqueda:

- Immunotherapy/methods
- Antineoplastics agents
- Carcinoma; Non-small-cell lung

("Immunotherapy/methods"[Mesh]) AND "Antineoplastic Agents"[Mesh]) AND "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]

Se encontraron 163 artículos correspondientes a la búsqueda utilizando la citada ecuación, que se redujeron a 16 artículos después de filtrar para conseguir los documentos de mayor interés, principalmente en aquellos que se centran en los inhibidores del punto de control inmunitario. En el siguiente diagrama se reflejan los filtros realizados:



## **Resultados y discusión**

Los resultados prometedores con ICI han llevado a cabo la realización de estudios para evaluar la actividad de estos fármacos como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón no microcítico. A continuación, se pasará a detallar los resultados incluidos en los artículos seleccionados, organizados por cada uno de los ICI's y dividiéndolos según si han sido utilizados como monoterapias o en combinación con otros agentes antineoplásicos.

### **1 Pembrolizumab**

#### **1.1 Monoterapia**

El Pembrolizumab es un anticuerpo PD-1 específico y es el primer inhibidor de control inmunitario aceptado por la FDA como fármaco para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico.

En el ensayo KEYNOTE-001 se incluyeron 496 paciente con cáncer de pulmón no microcítico de los cuales 101 no habían recibido tratamiento previo. A todos los pacientes se les administró Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer y se consiguieron beneficios bastante significativos. Los puntos a tener en cuenta fueron la eficacia, la seguridad, la tasa de respuesta (OR o ORR), la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS). Posteriormente al descubrir una fuerte asociación entre la eficacia del tratamiento y la expresión de PD-L1 en las células tumorales se produjo un cambio en el protocolo añadiendo otro punto a tener en cuenta, la eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 elevada. Para los 101 pacientes que recibieron Pembrolizumab como primera línea de tratamiento la ORR fue del 27% y la OS fue de 22,1 meses. En cuanto a los pacientes con una expresión mayor del 50% de PD-L1 en las células tumorales la ORR fue de 51.9%, la PFS a 12 meses fue de 54% vs 35% comparando con todo el grupo de pacientes que recibieron terapia de primera línea y la OS a 12 meses fue de 85% vs 71%. Estos

resultados dieron paso a realizar un segundo estudio para poder comparar el Pembrolizumab con la quimioterapia estándar, ya que se consiguieron resultados prometedores en este primer estudio (12,13).

En el segundo ensayo, Keynote-024, se examinaron 1934 pacientes de los cuales 500 tenían PD-L1 superior al 50%. De estos 500 pacientes 305 se asignaron de manera aleatorizada dividiéndose 154 en el grupo de Pembrolizumab y 151 en el grupo control de quimioterapia, permitiéndose el cruce de un grupo a otro en la progresión del estudio. Se excluyeron pacientes con enfermedades autoinmunes o con metástasis cerebral no tratada. En el estudio, se comparó el tratamiento con 200 mg de Pembrolizumab cada 3 semanas y 4-6 ciclos con quimioterapia estándar elegida según la histología del tumor (carboplatino-pemetrexed para no escamosos y carboplatino-paclitaxel para los escamosos) y posible mantenimiento de quimioterapia estándar. El ensayo demostró la superioridad del Pembrolizumab sobre la quimioterapia como terapia de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con expresión de PD-L1 superior al 50%. Los datos a tener en cuenta para el ensayo fueron la ORR, OS, PFS y seguridad (12–14).

Después de un seguimiento de más de 25 meses, en el análisis de resultados (tabla 1) se mostró que la PFS era de 10.3 meses para el grupo de Pembrolizumab y 6 meses para el grupo quimioterapéutico, la OS fue de 30,2 meses vs 14,2 meses y la ORR de un 44,8% en comparación con un 27.8%. Se detectaron menos efectos adversos de grado 3-4 en el grupo con Pembrolizumab (31,2%) que en el de quimioterapia estándar (53,3%) (12–14).

ICI	Study	Phase	Endpoint	PD-L1 expres- sion	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade- $\geq$ 3 AEs (%)
Pembrolizumab	KEYNOTE-024 [20] NCT02149738	III	PFS	> 50%	305	Pembrolizumab, 200 mg Q3W	30.2	0.60 (0.41– 0.89)	0.005	10.3	0.50 (0.37– 0.68)	0.001	44.8	31.2
						CT	14.2			6			27.8	53.3

Tabla 1. Estudio Keynote-024 que compara monoterapia de Pembrolizumab con quimioterapia estándar según histología del tumor (12).

Por otro lado, en el estudio Keynote-042 en el cual se evaluó la eficacia que tenía el Pembrolizumab en pacientes con una expresión de PD-L1 inferior al 50% para

conocer si se conseguía el mismo resultado, se conseguían resultados favorables o se conseguían resultados distintos a los anteriores (tabla 2). En el estudio se incluyeron 1274 pacientes que fueron aleatorizados para recibir 200 mg de Pembrolizumab cada 3 semanas o quimioterapia estándar según histología del tumor (carboplatino-pemetrexed para no escamosos y carboplatino-paclitaxel para los escamosos) y fueron estratificados según la expresión de PD-L1 (>50% vs 1-49%). La OS fue el dato estadístico a tener en cuenta y se consiguieron 3 resultados de OS según la expresión PD-L1 de los pacientes, la más significativa se consiguió con aquellos que PD-L1>50% que fue de 20 meses vs 12,2 meses del grupo con quimioterapia, PD-L1≥20% 17,7 meses vs 13 meses, PD-L1≥1% 16,7 meses vs 12,1 meses. Con estos datos se reflejaba el beneficio para los pacientes con expresión de PD-L1>50% pero no para los de menor expresión. Debido a estos datos, la FDA, en octubre de 2016, y la EMA, en diciembre de 2016, otorgaron la aprobación para Pembrolizumab como tratamiento de primera línea en el cáncer de pulmón no microcítico y alta expresión de PDL1 (mayor o igual a 50%) (13).

En cuanto al Pembrolizumab como monoterapia podemos afirmar que es un buen agente para hacer frente al cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con una expresión fuerte de PD-L1 (≥50%), ya que en todos los estudios se consiguen unos datos bastante significativos de la mejoría con Pembrolizumab frente a la quimioterapia estándar. Sin embargo, para los pacientes que no presentan esa expresión de PD-L1 tan alta no se consiguen unos beneficios tan evidentes, lo que supone que estos pacientes no reciban inmunoterapia y abre la posibilidad a encontrar nuevas terapias con agentes inmunoterapéuticos que sí tengan un beneficio demostrable y significativo para estos pacientes.

## 1.2 Pembrolizumab + quimioterapia

El 10 de mayo de 2017, la FDA aprobó el Pembrolizumab en combinación con pemetrexed y carboplatino para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, no teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en las

células tumorales, aumentando así el número de pacientes que pueden recibir tratamiento inmunoterapéutico.

Esta aceptación por parte de la FDA fue debida a que en el grupo de estudio G del ensayo Keynote-021 se consiguieron unos aumentos significativos de la tasa de respuesta (OR), de la supervivencia libre de progresión (PFS) y un menor porcentaje de efectos adversos (tabla 2). En este ensayo 123 pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia (carboplatino-pemetrexed) con Pembrolizumab (60) o sin Pembrolizumab (63) para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso. Los pacientes fueron estratificados según si la expresión PD-L1 en células tumorales era positiva ( $\geq 1\%$ ) o negativa ( $< 1\%$ ), anteriormente se estudió pacientes con una alta expresión ( $\geq 50$ ) ahora se estudia si los pacientes son positivos o negativos para la expresión. En un primer análisis realizado sobre el estudio se duplicó la OR en comparación con la quimioterapia sola 55% vs 29%, aumentó la PFS consiguiendo 13 meses en el grupo con Pembrolizumab frente a 8 meses, consiguiendo un perfil de toxicidad manejable y siendo el esperado por la asociación.

Study	Histology	Phase	End-point	PD-L1 expression	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade $\geq 3$ AEs
KEYNOTE-021 [33] NCT020396674	Non-squamous NSCLC	II	ORR	Not selected	123	Pembrolizumab + carbo-pemetrexed	NR	0.56 (0.32–0.95)	0.0151	13	0.50 (0.31–0.91)	0.001	55	39
						Carbo-pemetrexed	21.1		8.9		29	26		

Tabla 2. Estudio Keynote-021 que compara combinación de Pembrolizumab con quimioterapia estándar frente a quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso (12).

En un análisis posterior, después de 23,9 meses de seguimiento, se observó un aumento de la OR (56,7% para el grupo de la combinación vs 30% para el grupo de quimioterapia) y de la PFS (24 meses vs 9,3 meses) (12,13).

Por otro lado, en el ensayo Keynote-189 se confirmaron las conclusiones conseguidas en cuanto a la combinación obtenidas en anteriores ensayos. En este ensayo 616 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso se dividieron en grupos con una aleatorización de 2:1, estratificados también según si los pacientes eran positivos o negativos para la expresión de PD-L1. Se

comparó la quimioterapia estándar para este tipo de pacientes (formada por carboplatino-pemetrexed) con Pembrolizumab frente a la quimioterapia estándar. Al grupo de pacientes que no recibían Pembrolizumab se les administraba placebo para mantener el ciego en el ensayo. No se pudo calcular la OS en los pacientes tratados con Pembrolizumab, pero sí que mostraron un 51% menos de probabilidades de morir en comparación con el grupo de placebo y la PFS fue de 8,8 vs 4,9 meses (tabla 3). Pasados 10,5 meses de seguimiento la OR fue de 47,6% para el grupo con Pembrolizumab y 18,9% para el grupo con placebo con una duración de respuesta media de 11,2 meses y 7,8 meses respectivamente. Se encontró un mayor beneficio en aquellos pacientes en los que PD-L1>50%, pero también se observó que la OS mejoró en todos los pacientes en todas las categorías, independientemente de la expresión de PD-L1. No se informó un aumento de los efectos adversos que normalmente surgían con la quimioterapia ni tampoco en aquellos asociados al sistema inmune. Con los datos recogidos en el estudio la EMA aprobó la combinación de Pembrolizumab con carboplatino-pemetrexed como tratamiento de primera línea en el cáncer de pulmón no microcítico independientemente de la expresión de PD-L1 (12,13).

Study	Histology	Phase	End-point	PD-L1 expression	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade- ≥ 3 AEs
ICI+CT KEYNOTE-189 [34] NCT02578680	Non-squamous NSCLC	III	OS and PFS	Not selected	616	Pembrolizumab+carbo-pemetrexed	NR	0.49 (0.38–0.64)	0.001	8.8	0.52 (0.43–0.64)	0.001	47.6	67.2
						Carbo-pemetrexed	11.3			4.9			18.9	65.8

Tabla 3. Estudio Keynote-189 que compara combinación de Pembrolizumab con quimioterapia estándar frente a quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso (12).

Por último, en cuanto a la combinación de Pembrolizumab con quimioterapia nos encontramos con el estudio Keynote-407 realizado en paciente con cáncer de pulmón no microcítico escamoso. En este ensayo se evaluó la quimioterapia (carboplatino-placitaxel) con Pembrolizumab frente a la quimioterapia con placebo. 559 pacientes fueron seleccionados para el estudio, aleatorizados en la proporción 2:1 y estratificados según la expresión de PD-L1. La OS fue de 15,9

meses para el grupo con Pembrolizumab y de 11,3 meses para el grupo placebo, la SLP también mejoró para el grupo con Pembrolizumab siendo de 6,4 meses vs 4,8 meses, mientras que la OR casi se duplicó (58,4% vs 35%). La ventaja fue evidente en el grupo de la combinación e independiente de la expresión de PD-L1. También se comprobó que el perfil de toxicidad fue comparable al de la quimioterapia sola (69,8% vs 68,2%). La combinación fue aprobada por la FDA y la EMA (12,13).

Study	Histology	Phase	End-point	PD-L1 expression	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade-≥3 AEs
ICI+CT KEYNOTE-407 [35] NCT0277435	Squamous NSCLC	III	OS and PFS	Not selected	559	Pembroli- zumab+carbo-pac- litaxel or nab-pac- litaxel	15.9	0.63 (0.49- 0.85)	0.008	6.4	0.56 (0.45- 0.70)	0.001	58.4	69.8
						Carbo-paclitaxel or nab-paclitaxel	11.3		4.8		35	68		

Tabla 4. Estudio Keynote-407 que compara combinación de Pembrolizumab con quimioterapia estándar frente a quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso (12).

En la combinación de Pembrolizumab con inmunoterapia hemos podido observar que se consigue un beneficio claro para todo tipo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Como se ha podido observar en el estudio Keynote-021 los datos fueron claramente favorables para la combinación con Pembrolizumab, además un dato interesante es que a medida que pasa el tiempo, como se demuestra en un segundo análisis del estudio, sigue aumentando la PFS lo que indica que aumenta el tiempo en el que la enfermedad no empeora. Sabiendo esto, sería interesante realizar otro estudio en un futuro para conocer si la PFS sigue aumentando. En cuanto a los dos otros estudios que mostraron datos en tumores escamosos y no escamosos hay una diferencia llamativa, la cual es que en el caso de los escamosos la OR es mayor que en los no escamosos, pero la FPS de los escamosos es menor que en los no escamosos. Esto nos indica que entre los escamosos habrá un porcentaje más elevado de pacientes que mejoren con la terapia, sin embargo, en los pacientes no escamosos habrá una mayor mejoría individual frente a los escamosos.



## 2 Nivolumab

### 2.1 Monoterapia

El otro inhibidor anti-PD-1, el Nivolumab, ha sido también evaluado en monoterapia como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón no microcítico. En el ensayo llamado Check-Mate 012 se obtuvieron las respuestas al tratamiento y un perfil de seguridad favorable para 52 pacientes nunca tratados antes consiguiendo una OR del 50% y una PFS de 10,6 meses. Los pacientes expresaban PD-L1 en un 5% o más.

A partir de esto se realizó otro ensayo llamado Check-Mate 026 en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la quimioterapia estándar según histología del tumor frente al Nivolumab (3mg/kg cada 2 semanas). En este ensayo se incluyeron 423 pacientes con una expresión de PD-L1 >5% y se permitió el cruce de pacientes del grupo de la quimioterapia al grupo con Nivolumab. El Nivolumab no mostro mejoría en la FPS en comparación con la quimioterapia (4,2 meses frente a 5,9 meses) y se consiguió una OS similar (14,4 meses frente a 13,2 meses). Sin embargo, sí que mejoro el perfil de toxicidad dando un 18% vs 51%. En un análisis posterior realizado sobre el mismo estudio se volvió a no mostrar beneficio alguno por parte del Nivolumab (12,13).

Study	Phase	Endpoint	PD-L1 expres- sion	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade- $\geq$ 3 AEs (%)
Check- Mate-026 [24] NCT02041333	III	PFS	> 5%	423	Nivolumab, 3 mg/kg Q2W	14.4	1.02 (0.80– 1.30)		4.2	1.15 (0.91– 1.45)	0.25	26	18
					CT	13.2		5.9		33	51		

Tabla 5. Estudio Check-Mate 026 que compara monoterapia de Nivolumab con quimioterapia estándar según histología del tumor (12)

### ¿Pembrolizumab sí, Nivolumab no?

Una vez acabados los estudios se preguntó por qué uno sí daba unos resultados beneficiosos y el otro no si los dos eran anticuerpos anti-PD-1. No se conoce la razón exacta pero sí que hay ciertas posibilidades para explicar el no éxito del Nivolumab como terapia de primera línea:

- La no estratificación de los pacientes con PD-L1 $\geq$ 50% provocó que los grupos no estuviesen equilibrados teniendo un 74,1% en el grupo de quimioterapia y un 53,2% en el de Nivolumab. Si se hubiese estratificado por esta característica la población hubiese sido más homogénea y podrían mejorar los resultados en el grupo del Nivolumab, ya que se conseguiría un mayor número de pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq$ 50%, con una mayor respuesta al tratamiento.
- Diferencias en las características de la población entre los ensayos Keynote-024 y el Check-Mate 026 con un mayor porcentaje de fumadores en el ensayo de Nivolumab (11% vs 3%), los que aparentaban ser menos sensibles a los ICI. El ser fumador aumenta el factor mutacional del tumor y si existe una mutación implica que los ICI no tengan efectividad ya que estos no atacarían la mutación formada.
- Diferentes pruebas para determinar la expresión de PD-L1 y diferente umbral de expresión. Para el Pembrolizumab se usó el Dako 22C3 y 50% de umbral mientras que para el Nivolumab se usó el Dako 28-8 y 5% de umbral (12–14).
- El Pembrolizumab y el Nivolumab son anticuerpos anti-PD-1 pero se unen al receptor por lo que puede ser que simplemente no tengan la misma o similar efectividad

Se debería de realizar un estudio en el cual se evalúe de igual manera que en el Pembrolizumab con pacientes que tengan una expresión de PD-L1 mayor o igual al 50%, con métodos de detección de expresión de PD-L1 iguales y con una población que no tenga grandes diferencias entre los dos estudios. De esta manera se podría valorar si el Nivolumab puede ser usado como monoterapia

para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico o simplemente la efectividad de los anticuerpos es distinta.

## 2.2 Nivolumab + quimioterapia / Nivolumab + Ipilimumab

En el Check-Mate 012 también se mostró que existía una eficacia mejorada en la combinación de Nivolumab con Ipilimumab (anticuerpo monoclonal que bloquea específicamente la unión de CTLA-4 con sus ligandos, es un agente inmunoterapéutico que tiene un mecanismo distinto a los ICI) con respecto a la monoterapia con Nivolumab. Se produjeron más efectos adversos en la combinación de 3 mg/kg de Nivolumab cada 2 semanas con 1 mg/kg de Ipilimumab cada 6 semanas, pero se mejoraba la OR y la PFS de los pacientes sin tener en cuenta la expresión de PD-L1. En un análisis posterior de este estudio se mostró que los pacientes con un TMB alto ( $\geq 10$  mutaciones por megabase) se conseguían mejores respuestas al tratamiento de la combinación con Ipilimumab (12–14).

Posteriormente se realizó el estudio Check-Mate 227 en que se evaluó la eficacia de la quimioterapia estándar según histología del tumor sola frente a la combinación de Nivolumab + quimioterapia frente a la combinación de Nivolumab + Ipilimumab (tabla 6).

Study	Histology	Phase	End-point	PD-L1 expression	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade- $\geq 3$ AEs
CheckMate-227 [39] NCT02477820	NSCLC	III	PFS	High TMB	393	Nivolumab 3 mg/kg Q2W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W		7.2		0.58 (0.41–0.81)	0.001	45.3	31.2	
						Platinum-CT	5.5			26.9	36.1			
CheckMate-227 [39] NCT02477820	NSCLC	III	PFS	<1%	550	Nivolumab 3 mg/kg Q2W + ipilimumab, 1 mg/kg Q6W		4.4				Not reported	35	
						Nivolumab + platinum-CT	4.7	0.74 (0.58–0.94)	0.001	36.7	52			
						Platinum-CT	5.6			23.1	25			

Tabla 6. Estudio CheckMate-227 en el que se compara la efectividad de la quimioterapia sola frente a la combinación Nivolumab + quimioterapia frente a la combinación Nivolumab + Ipilimumab (12)

En la comparación entre la quimioterapia sola y la quimioterapia con Nivolumab los resultados fueron claramente favorables para el grupo que solo recibía quimioterapia con una PFS de 4,7 meses vs 5,6 meses, una OR del 36,7% frente

a un 23,1% y una presencia de efectos adversos que se doblaban en contra de la combinación con Nivolumab (52% vs 25%).

En el grupo de Nivolumab + Ipilimumab se consiguieron unos datos en los que no se mostraba beneficio para los pacientes con una expresión menor a 1%, pero se realizó un análisis teniendo en cuenta pacientes con un TMB alto,  $\geq 10$  mutaciones por megabase en los cuales sí que se conseguían datos prometedores para la combinación. En este caso se mejoraron los datos en favor de la combinación Nivolumab + Ipilimumab, la OR era de 45,3% frente a 26,9% y la PFS de 7,2 meses frente a 5,5 meses. Para los pacientes con un TMB menor de 10 no se pudo mostrar ningún beneficio. Estos datos se consiguieron independientemente de la expresión de PD-L1 y de la histología del tumor y basándose en esto la FDA aprobó la combinación Nivolumab + Ipilimumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con un TMB superior o igual a 10 (12–14).

Como se puede ver en el ensayo Check-Mate 012 la combinación de Nivolumab con quimioterapia conseguía unos mejores resultados que la monoterapia con Nivolumab menos en el porcentaje de efectos adversos que era mayor en la combinación. Sin embargo, fijándonos en el estudio Check-Mate 227, esta combinación no era mejor que la quimioterapia sola, se conseguía una mayor respuesta por parte de los pacientes a la combinación con Nivolumab pero una peor PFS y un mayor porcentaje de reacciones adversas lo que no mejoraba la situación individual del paciente. Por otro lado, con la combinación Nivolumab junto a Ipilimumab, sí que mejora la terapia con quimioterapia en pacientes con un TMB mayor o igual a 10, se consigue que los pacientes con una expresión de PD-L1 baja, pero con un TMB mayor o igual a 10 puedan recibir este tipo de inmunoterapia. Comparando los datos de la combinación Nivolumab+Ipilimumab con el Pembrolizumab junto a quimioterapia (usada también en pacientes con expresión de PD-L1) se observan resultados muy similares, la única diferencia significativa es que en la combinación con Nivolumab presenta un porcentaje más bajo de efectos adversos.

### 3 Atezolizumab

#### 3.1 Monoterapia

El Atezolizumab, anticuerpo anti-PD-L1, ha sido estudiado en varios estudios que han tenido una relevancia importante en el estudio del cáncer de pulmón no microcítico. En el ensayo BIRCH se evaluó la eficacia del Atezolizumab para pacientes con una expresión de PD-L1  $\geq 5\%$  como primera línea de terapia. En este grupo se incluyeron 139 pacientes que recibieron 1200mg de Atezolizumab cada 2 semanas y se mostró una respuesta aceptable por parte de este, se consiguió una OR del 22%, del 31% para los pacientes con una expresión de PD-L1 muy fuerte ( $\geq 50\%$ ), una PFS de 5,4 meses y una OS de 23,5 meses. Estos resultados han dado pie al inicio de una nueva fase en el que se comparará el Atezolizumab con la quimioterapia estándar y que se encuentra en desarrollo(13).

Study	Phase	Endpoint	PD-L1 expression	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade- $\geq 3$ AEs (%)
BIRCH [26] NCT02031458	II	ORR	TC/IC > 5%	139	Atezolizumab 1200 mg Q2W	23.5			5.4			22	41

Tabla 7. Estudio BIRCH en el que se demuestra eficacia por parte del Atezolizumab como monoterapia frente al cáncer de pulmón no microcítico (12).

En segundo lugar, nos encontramos con el estudio FIR en el que se quería evaluar la efectividad del Atezolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. En este estudio los pacientes fueron divididos en 3 grupos distintos, en el primero de ellos eran pacientes que no habían recibido quimioterapia, en el segundo y tercer grupo se encontraban los pacientes que sí que habían recibido quimioterapia con la diferencia que en el tercer grupo se encontraban pacientes con metástasis cerebral. Como conclusión a este estudio se demostró que el Atezolizumab tenía una respuesta clínica importante y que los pacientes

con una expresión alta de PD-L1 (>50%) conseguían mejores resultados (Tabla 8). Aquí se muestran los datos del ensayo (15):

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
ORR (%)	32	21	23
ORR (%) en PD>50%	43	32	25
PFS (meses)	5,5	3,7	4,3
PFS (meses) en PD>50%	5,4	7,7	5,6
OS (meses)	5,5	3,7	4,3
OS (meses) en PD>50%	14,4	9,3	6,8
Aes de grado 3 o superior (%)	18	16	15

Tabla 8. Estudio FIR en el que se estudió el efecto del Atezolizumab en pacientes que no habían recibido quimioterapia frente a pacientes que sí habían recibido quimioterapia (12).

Por otro lado, se presenta el estudio POLAR el cual estudió el efecto del Atezolizumab en pacientes que habían mejorado con el uso de quimioterapia con platino. En los resultados se observó que se mejoraba la PFS (13,4 meses vs 12,4 meses) y que la mejoría se asociaba a una mayor expresión de PD-L1.

Basándose en el estudio POLAR se realizó el estudio OAK en el cual se incluyeron pacientes que habían recibido uno o dos ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico y fueron divididos para recibir 1200 mg de Atezolizumab cada 2 semanas o 75 mg de Docetaxel cada 3 semanas. En el estudio se consiguió una OR para los pacientes que recibieron Atezolizumab del 14% vs 13%, una PFS de 2,8 meses vs 4 meses y una OS de 13,8 meses vs 9,6 meses. Se realizó un análisis de los pacientes que tenían una expresión de PD-L1 $\geq$ 1% y se descubrió que estos

conseguían un mayor beneficio de la terapia con Atezolizumab consiguiendo una OR de 18% enfrente de un 16% de los pacientes con la misma expresión de PD-L1 que no se les administró Atezolizumab, una FPS de 2,8 meses vs 4,1 meses y una OS de 15,7 meses vs 10,3 meses (tabla 9). La mayor importancia del estudio fue que la OS mejoró incluso en pacientes con una expresión de PD-L1 menos del 1%. Por todo esto la FDA aprobó el Atezolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en pacientes que ya habían progresado en el tratamiento de esta enfermedad con el uso de quimioterapia (14).

Trial	Line	N	Patient	Regimen	ORR(%)	mPFS (months)	mOS (months)
OAK [22] (NCT02008227)	≥L2	850	-	Atezolizumab versus docetaxel	14.0 versus 13.0	2.8 versus 4.0	13.8 versus 9.6
		471	PD-L1 ≥ 1%		18.0 versus 16.0	2.8 versus 4.1	15.7 versus 10.3

Tabla 9. Estudio OAK en el que se presenta la efectividad del Atezolizumab frente al Docetaxel en pacientes que ya han recibido uno o dos ciclos de quimioterapia y han progresado con esta (12).

Los estudios sobre el Atezolizumab se han centrado en el uso de este como terapia de mantenimiento después de mejorar con ciclos de quimioterapia. En los estudios se consiguen unos mejores datos con el uso del Atezolizumab, excepto en la PFS de la comparación con Docetaxel ya que disminuye un poco. Sin embargo, en el estudio FIR en el que también se estudia el efecto del Atezolizumab en pacientes que no han recibido quimioterapia antes y se consiguieron datos los cuales, en comparación con el grupo con Atezolizumab como mantenimiento, mejoraban ciertos aspectos como puede ser la OR y la OS. Basándose en esto se podría realizar estudios con Atezolizumab como agente de primera línea frente al cáncer de pulmón no microcítico y compararlo con el Pembrolizumab.

### 3.2 Atezolizumab + quimioterapia / Atezolizumab + Bevacizumab

Para el cáncer de pulmón no microcítico escamoso se ha realizado el ensayo Impower-131 en el cual se comparó la quimioterapia formada por carboplatino y nab-paclitaxel (derivado del paclitaxel, en el que el paclitaxel está unido a albumina) frente a la combinación de Atezolizumab de mantenimiento con la quimioterapia. Después de 9,8 meses de seguimiento se encontró un ligero beneficio para el grupo tratado con Atezolizumab (tabla 10) en la FPS (6,3 meses vs 5,6 meses) y en la OR (49% vs 41%). Los resultados se observaron de manera independiente para la expresión de PD-L1 (13).

Study	Histology	Phase	End-point	PD-L1 expression	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade- $\geq$ 3 AEs
Impower-131 [36] NCT02367794	Squamous NSCLC	III	PFS and OS	Not selected	1021	Atezolizumab+carbo-paclitaxel								
						Atezolizumab+carbo-nab-paclitaxel	14	0.09 (0.78–1.18)	0.6931	6.3	0.71 (0.60–0.85)	0.0001	49	
						Carbo-nab-paclitaxel (control)	13.9			5.6			41	

Tabla 10. Estudio Impower-131 en el que se comprobó la eficacia del Atezolizumab de mantenimiento en combinación con quimioterapia frente a la terapia con quimioterapia únicamente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso (12).

Por otro lado, en el estudio Impower-150 se aleatorizaron a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso en 3 grupos distintos: un primer grupo en el que se administraba carboplatino-paclitaxel-bevacizumab (anticuerpo, usado como mantenimiento después de quimioterapia, que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular bloqueando su función, evitando el crecimiento del tumor por la ausencia de nutrientes y oxígeno), un segundo grupo con atezolizumab-carboplatino-paclitaxel-bevacizumab y un tercero con atezolizumab-carboplatino-paclitaxel. Los pacientes recibían de 4 a 6 ciclos de quimioterapia y mantenimiento de bevacizumab, atezolizumab-bevacizumab o atezolizumab. Primero, se comparó el grupo de atezolizumab-quimioterapia con el grupo bevacizumab-quimioterapia, pero no se mostró ningún beneficio significativo. Después, se comparó el grupo atezolizumab-quimioterapia-bevacizumab frente a bevacizumab-quimioterapia. En este caso sí que se observó un ligero beneficio para la terapia con 4 agentes (tabla 11), se consiguió una OR del 63,5% frente a un 48% una PFS de 8,3 meses vs 6,8 meses y una



OS de 19,2 meses vs 14,7 meses. Sin embargo, se produjeron más reacciones adversas con un 58,5% frente a un 50% (13).

Study	Histology	Phase	End-point	PD-L1 expression	n	Treatment arm	OS (mo)	HR (95% CI)	p value	PFS (mo)	HR (95% CI)	p value	ORR (%)	Grade-≥3 AEs
Impower-150 [35] NCT02366141	NSCLC	III	PFS	Not selected	692	Atezolizumab+carboplatinaxel+bevacizumab	19.2	0.78 (0.64–0.96)	0.02	8.3	0.62 (0.52–0.74)	0.001	63.5	58.5
						Carbo-paclitaxel+bevacizumab	14.7		6.8		48	50		

Tabla 11. Estudio Impower-150 en el que se muestra la eficacia de la quimioterapia en combinación con Atezolizumab, con Bevacizumab o con ninguno de los dos (12).

El Atezolizumab de mantenimiento combinado con ciclos de quimioterapia se ha demostrado que consigue mejores resultados que la quimioterapia sola. A su vez, la combinación de Atezolizumab con Bevacizumab ha demostrado ser mejor que el uso de Bevacizumab solo después de quimioterapia. Si comparamos los resultados del Atezolizumab solo (apartado 3.1) frente a la combinación con Bevacizumab podemos observar que los resultados son mucho más prometedores en la combinación.

## 4 Durvalumab

### 4.1 Monoterapia

El Durvalumab es un anticuerpo frente a PD-L1 y se evaluó por primera vez en un estudio con 304 pacientes, incluyendo pacientes que no habían recibido terapia alguna, otros que habían recibido quimioterapia y pacientes que habían recibido más de una terapia. Se evaluó la expresión de PD-L1 de los pacientes clasificándolos en positivos si la expresión era mayor o igual al 25% y en negativos si era menos de 25%. LA OR para el grupo sin tratamiento previo fue

de 27,1%, para el grupo con quimioterapia fue de 18,8% y para el último grupo fue de 13%. La expresión de PD-L1 positiva fue asociada a una mejor tasa de respuestas en comparación con los de expresión PD-L1 negativa (16,17).

En otro de los estudios acerca del Durvalumab se demostró un OR general del 27% con una tasa del 29% en pacientes con una expresión de PD-L1 positiva frente un 11% en los pacientes con expresión negativa (16,17).

En el estudio S1400A Lung-MAP se evaluó la eficacia de Durvalumab como agente único en pacientes que no respondían a quimioterapia con platino frente a Docetaxel. La OR del Durvalumab fue de 14,3% en pacientes positivos para PD-L1, 6,9% para los negativos y de 6,7% para el Docetaxel. Sin embargo, en el caso de la OS fue de 10,7 meses para el caso de los positivos, 11,6 meses para los negativos y 7,7 meses para el Docetaxel (16,17).

Y, por último, en el estudio PACIFIC se incluyeron 713 pacientes que tenían cáncer de pulmón no microcítico y que no pudieron ser eliminados por cirugía después de 2 o más ciclos de quimioterapia basada en platino. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir Durvalumab 10mg/kg cada dos semanas durante un año o placebo. La OR fue de 28,4% para el Durvalumab vs 16% para el placebo y la PFS fue de 16,8 meses frente a 5,6 meses. Casi el 100% de los dos grupos presentaron efectos adversos, pero aquellos de grado 3 o superior solo se dieron en un 29,9% de los pacientes en el Durvalumab y en un 26,1% para el placebo (16,18).

#### 4.2 Durvalumab + Tremelimumab

El Durvalumab se combinó con el Tremelimumab (anti-CTLA4) como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. A partir del estudio se obtuvo que la dosis de la combinación debería de ser de 20mg/kg cada 4 semanas para el Durbalumab y de 1 mg/kg para el Tremelimumab. Utilizando esa dosis, en el estudio MYSTIC se comparó tres tratamientos: monoterapia con Durvalumab, Durvalumab-Tremelimumab y quimioterapia. Se

comunicó que el estudio no consiguió los criterios establecidos, pero se conoce que la SLP no fue mejor que con la quimioterapia como monoterapia. Hay estudios en los que se compara Durvalumab-Tremelimumab como tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico pero se encuentran en fase de desarrollo (13).

## 5 Resumen esquematizado

Podemos resumir las terapias inmunoterapéuticas con ICIs en el cáncer de pulmón no microcítico que han sido aprobadas en los siguientes esquemas:

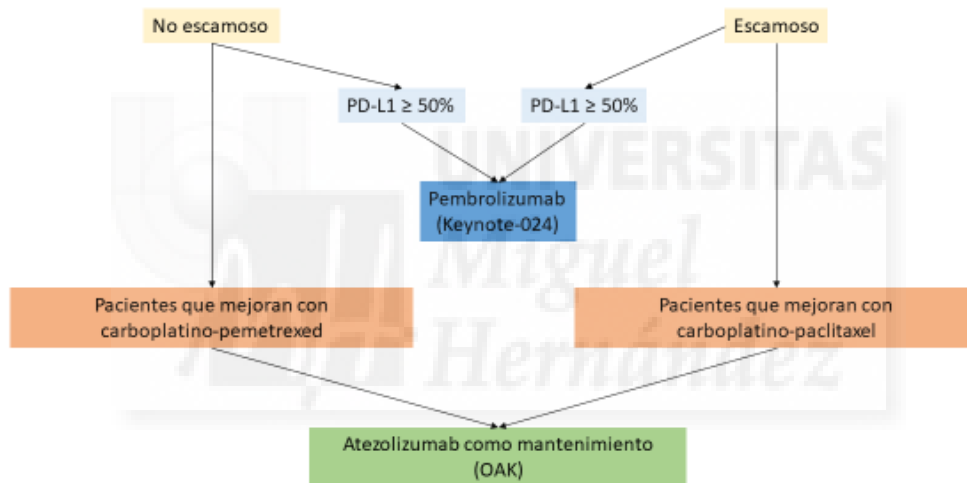


Figura 1. Uso de los inhibidores de punto de control inmunitario como monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico

En el caso de monoterapia con ICI's nos encontramos con que el Pembrolizumab y el Atezolizumab han sido aceptados para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. El Pembrolizumab es utilizado como terapia de primera línea con resultados muy prometedores en pacientes con una expresión de PD-L1 igual o mayor al 50% (Keynote 024, 1.1) mientras que el Atezolizumab tiene su uso como terapia de mantenimiento en pacientes que han mejorado con la quimioterapia estándar basada en platino (OAK, 3.1).

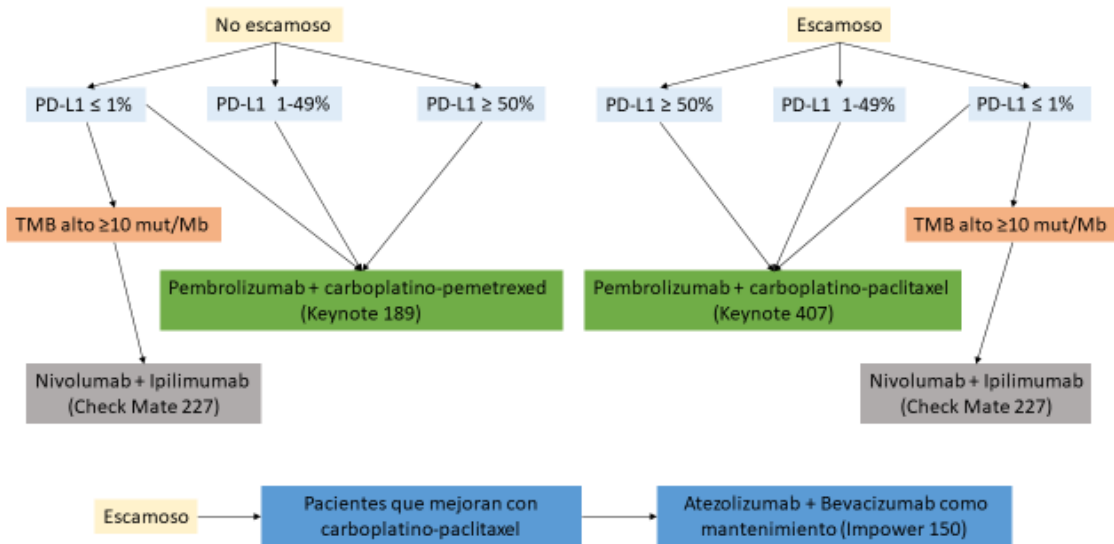


Figura 2. Uso de los inhibidores de punto de control inmunitario en combinación con otros agentes en el cáncer de pulmón no microcítico

Tenemos combinaciones de ICI's con otros agentes antineoplásicos como terapia de primera línea (Pembrolizumab y Nivolumab) o como mantenimiento (Atezolizumab). El Pembrolizumab combinado con quimioterapia estándar basada en platino ha permitido dar cobertura a un gran número de pacientes, independientemente de la expresión de PD-L1, consiguiendo mejores datos que la quimioterapia sola (Keynote 189 y Keynote 407, 1.2). El Nivolumab junto a Ipilimumab permite que pacientes que no conseguían beneficio claro ( $PDL1 \leq 1\%$ ) con inmunoterapia puedan recibirla por medio de otros agentes (Check Mate 227, 2.2). Y por último el Atezolizumab en combinación con Bevacizumab es aplicado en aquellos pacientes que han mejorado el mantenimiento de pacientes que hayan mejorado con quimioterapia (Impower 150).

## **Conclusiones**

Los inhibidores de punto de control inmunitario han revolucionado la forma de tratar el cáncer de pulmón no microcítico en los últimos años. El Pembrolizumab ha sido aceptado como tratamiento de primera línea para pacientes con una expresión de PD-L1 alta (>50%) y también ha sido aprobado para la combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer tanto escamoso, como no escamoso.

El Nivolumab combinado con Ipilimumab ha sido asignado como tratamiento de referencia para aquellos pacientes con un TBM mayor o igual a 10 sin tener en cuenta la expresión de PD-L1.

El Atezolizumab es aceptado para aquellos pacientes que han tenido una mejora de la enfermedad después de haber sido tratados con quimioterapia, consiguiendo mejores resultados y una menor toxicidad. Además, en combinación con Bevacizumab en mantenimiento después de mejorar con quimioterapia, se consiguen mejores resultados en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso.

Finalmente, el mundo de la inmunoterapia ha abierto nuevas posibilidades para hacer frente a esta enfermedad en relativamente poco tiempo, las perspectivas de futuro deberían de ir enfocadas a como poder mejorar estos tratamientos y en buscar como poder tratar a esos pacientes que, por ejemplo, tengan una expresión de PD-L1 baja y una TBM baja ya sea con nuevos tratamientos o mediante la búsqueda de otros biomarcadores que permitan un tratamiento más adecuado.

## **Bibliografía**

1. ¿Qué es el cáncer de pulmón no microcítico? [Internet]. [cited 2019 Oct 27]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html>
2. Cáncer de Pulmón: Todo lo que Necesitas Saber | AECC [Internet]. [cited 2019 Oct 26]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon>
3. Santana-Davila R, Chow LQ. The use of combination immunotherapies as front-line therapy for non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 7];14(3):191–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29334785>
4. Carlisle JW, Ramalingam SS. A banner year for immunotherapy and targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 7];16(2):79–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30538305>
5. Chao YL, Pecot C V. Immunotherapy combinations emerging in non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 29];10(8):627–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29882690>
6. Formisano L, Jansen VM, Marciano R, Bianco R. From Biology to Therapy: Improvements of Therapeutic Options in Lung Cancer. *Anticancer Agents Med Chem* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 7];18(9):1235–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901258>
7. Villanueva N, Bazhenova L. New strategies in immunotherapy for lung cancer: beyond PD-1/PD-L1. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. [cited 2019 Oct 7];12:1753466618794133. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215300>

8. Pu X, Wu L, Su D, Mao W, Fang B. Immunotherapy for non-small cell lung cancers: biomarkers for predicting responses and strategies to overcome resistance. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Nov 8 [cited 2019 Oct 7];18(1):1082. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30409126>
9. Dong J, Li B, Zhou Q, Huang D. Advances in evidence-based medicine for immunotherapy of non-small cell lung cancer. *J Evid Based Med* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Oct 7];11(4):278–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30444051>
10. Domagala-Kulawik J. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer — Towards daily practice. Vol. 86, *Advances in Respiratory Medicine*. Via Medica; 2018. p. 142–8.
11. Awada G, Klastersky J. Supportive care in the era of immunotherapies for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 7];30(2):98–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29303787>
12. Proto C, Ferrara R, Signorelli D, Lo Russo G, Galli G, Imbimbo M, et al. Choosing wisely first line immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): what to add and what to leave out. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2019 May [cited 2019 Oct 5];75:39–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30954906>
13. Bylicki O, Barazzutti H, Paleiron N, Margery J, Assié J-B, Chouaïd C. First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with Immune Checkpoint Inhibitors. *BioDrugs* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Oct 7];33(2):159–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30825132>
14. Yan Y-F, Zheng Y-F, Ming P-P, Deng X-X, Ge W, Wu Y-G. Immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer: current status and future directions. *Brief Funct Genomics* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 7];18(2):147–56. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247518>

15. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Schmid P, et al. FIR: Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of a Phase II Open-Label Study of Atezolizumab in PD-L1-Selected Patients With NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 7];13(11):1733–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29775807>
16. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 7];115:71–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29290265>
17. Mezquita L, Planchard D. Durvalumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 7];12(8):627–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958099>
18. Bulbul A, Araujo-Mino E. Reasoning the effect of immunotherapy after chemoradiation in the PACIFIC trial. *Future Oncol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Oct 7];15(1):81–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30175621>