

L'immunothérapie en première ligne : synthèse des données disponibles

First-line immunotherapy: from results to therapeutic strategies

N. Girard*, S. Beaucaire Danel*, C. Daniel*



N. Girard

L'immunothérapie correspond aux approches thérapeutiques impliquant une activation spécifique ou non spécifique du système immunitaire ayant pour objectif, dans le traitement des cancers, d'obtenir une réponse cytotoxique contre les cellules tumorales. Dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBNPC), l'immunomodulation par ciblage des points de contrôle de la réponse immunitaire, en particulier l'interaction PD-1 (récepteur présent à la surface de la cellule immunitaire)/PD-L1 (principalement exprimé par les cellules tumorales), est la stratégie d'immunothérapie aujourd'hui utilisée en routine, en particulier en situation de seconde ligne thérapeutique (1). Les résultats cliniques disponibles concernent ainsi des anticorps inhibiteurs de PD-1 (le nivolumab [2, 3] et le pembrolizumab [4]) ou de PD-L1 (l'atézolizumab [5]), qui ont été comparés au standard historique de chimiothérapie. En 2018, plusieurs essais thérapeutiques ont montré l'intérêt de ces agents dès la première ligne thérapeutique, pour une majorité de patients, notamment dans le contexte de combinaisons avec la chimiothérapie ou d'autres immunomodulateurs, comme les inhibiteurs de CTLA-4, alors même qu'aujourd'hui seul le pembrolizumab est disponible, uniquement en cas d'expression élevée de PD-L1 par les cellules tumorales.

En monothérapie : 4 essais randomisés

Les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 ont été évalués en première ligne thérapeutique dans les CBNPC avancés dans 4 essais thérapeutiques randomisés de phase III : CheckMate-26 avec le nivolumab (6),

KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 avec le pembrolizumab (7, 8) et MYSTIC avec le durvalumab (9). Ces agents ont été comparés, en monothérapie, à un doublet à base de platine chez des patients dont la tumeur exprime le PD-L1, c'est-à-dire avec une probabilité élevée de réponse. L'importance de cette sélection des patients sur une expression de PD-L1 par au moins 50 % des cellules tumorales est montrée par les résultats de l'essai KEYNOTE-024 : le pembrolizumab, dans cette situation, s'associait à un bénéfice important de survie globale (SG) [médiante passant de 14,1 mois avec la chimiothérapie à 30 mois avec le pembrolizumab ; HR = 0,63 ; IC₉₅ : 0,47-0,86], malgré un *crossover* vers l'immunothérapie pour plus de 60 % des patients du bras chimiothérapie (10).

À l'inverse, si le niveau d'expression de PD-L1 est plus faible, l'immunothérapie n'apporte pas de bénéfice de survie : c'est l'observation de l'essai CheckMate-26, ayant comparé le nivolumab à la chimiothérapie chez des patients sélectionnés sur un seuil d'expression de PD-L1 de 1 et 5 % – mais le nivolumab ne s'associait pas non plus à un bénéfice de survie dans le sous-groupe de patients dont la tumeur exprimait PD-L1 dans au moins 50 % des cellules tumorales (6).

Dans l'essai KEYNOTE-042, comparant le pembrolizumab à un doublet à base de platine, les patients étaient inclus sur la base d'une expression de PD-L1 supérieure ou égale à 1 % de cellules tumorales avec une confirmation du bénéfice de survie apporté par le pembrolizumab en cas d'expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50 % des cellules tumorales (SG médiane de 20,0 versus 12,2 mois ; HR = 0,69 ; IC₉₅ : 0,46-0,85) mais, de façon exploratoire, un gain limité en cas de PD-L1 compris entre 1 et 49 % (8). L'essai MYSTIC, rapporté sous la forme de commu-

* Institut du thorax Curie-Montsouris, Institut Curie, Paris.

Points forts⁺

» L'immunothérapie par pembrolizumab est aujourd'hui le standard thérapeutique pour le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50 % dans les cellules tumorales.

» L'immunothérapie par pembrolizumab ou atézolizumab est un standard thérapeutique à venir, en association à la chimiothérapie à base de sel de platine, pour le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique quel que soit le statut PD-L1.

» Les critères cliniques et biologique de décision, ainsi que l'efficacité dans les sous-groupes spécifiques de patients, doivent faire l'objet d'analyses spécifiques.

niqué de presse, est un essai dont l'un des objectifs était de comparer le durvalumab à la chimiothérapie à base de platine chez des patients dont la tumeur exprimait le PD-L1 dans au moins 25 % des cellules tumorales : il n'y avait pas de bénéfice de SG significatif du durvalumab (HR = 0,76 ; IC_{97,54} : 0,564-1,019) [9].

En conclusion, le traitement de première ligne des CBNPC au stade métastatique est désormais basé sur le niveau d'expression de PD-L1 : le pembrolizumab, est le standard de traitement chez les patients éligibles à l'immunothérapie, et dont la tumeur exprime le PD-L1 dans au moins 50 % des cellules tumorales. Les autres molécules évaluées dans des essais de phase III, nivolumab et durvalumab, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans cette situation. En outre, le seuil de 50 % d'expression de PD-L1 doit aujourd'hui être respecté, le bénéfice de l'immunothérapie en deçà ne semblant pas être retrouvé.

En association avec la chimiothérapie pour les carcinomes non épidermoïdes : 4 essais randomisés

Les combinaisons de l'immunothérapie avec la chimiothérapie à base de platine ont été évaluées dans 4 essais randomisés de phase III : IMpower132 et KEYNOTE-189 avec respectivement l'atézolizumab et le pembrolizumab associés à la combinaison de sel de platine et pémétréxed (11, 12), IMpower130 avec l'association atézolizumab, carboplatine et nab-paclitaxel (13), et IMpower150 avec l'association carboplatine, paclitaxel, bévacicumab et atézolizumab (14).

Les essais KEYNOTE-189 et IMpower132 sont des essais contrôlés et randomisés ayant comparé l'association chimiothérapie avec cisplatine ou carboplatine et pémétréxed (4 cycles avec traitement d'entretien par pémétréxed) avec ou sans respectivement le pembrolizumab et l'atézolizumab (11, 12). L'essai KEYNOTE-189 était en double aveugle avec un crossover vers le pembrolizumab dans le bras contrôle. Au terme d'un suivi de 12 mois, la SG était de 69 % chez les patients du groupe immunothérapie

versus 49 % dans le groupe placebo (HR = 0,49 ; IC₉₅ : 0,38-0,64). La survie sans progression (SSP) était en faveur de l'immunothérapie avec des médianes de 8,8 versus 4,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,52 ; IC₉₅ : 0,43-0,64). La fréquence des effets indésirables sévères n'était pas différente entre les 2 groupes, ce qui suggère que l'immunothérapie n'aggravait pas la toxicité de la chimiothérapie (11). L'étude IMpower132 est un essai conduit en ouvert, avec des résultats similaires : la SSP du bras chimiothérapie et atézolizumab était statistiquement supérieure à celle du bras chimiothérapie seule, avec des médianes de 7,6 versus 5,2 mois (HR = 0,60 ; IC₉₅ : 0,49-0,72). À ce stade de maturité des données, une amélioration non significative de la SG était observée : SG de 60 % à 12 mois dans le bras chimiothérapie et atézolizumab versus 55 % dans le bras chimiothérapie seule (12).

L'essai IMpower130 est également un essai randomisé de phase III en ouvert, conduit dans cette même situation, avec l'atézolizumab, mais avec une chimiothérapie par carboplatine et nab-paclitaxel (non remboursée en France dans cette indication) [4]. Les patients recevant l'association carboplatine, nab-paclitaxel et atézolizumab pouvaient recevoir un traitement d'entretien par atézolizumab, et ceux recevant le carboplatine-nab-paclitaxel, un traitement par pémétréxed. Les résultats montrent le bénéfice de l'association platine, taxane et atézolizumab, en termes de SSP et de SG : respectivement 7,0 versus 5,5 mois (HR = 0,64 ; IC₉₅ : 0,54-0,77), et 18,6 versus 13,9 mois dans le bras contrôle (HR = 0,79 ; IC₉₅ = 0,64-0,98) [13].

Enfin, l'essai IMpower150 s'est intéressé à la question de l'intérêt d'une chimiothérapie avec le bévacicumab dans ce contexte. IMpower150 est un essai de phase III en ouvert qui a comparé les effets de 3 stratégies thérapeutiques différentes :

- carboplatine et paclitaxel et bévacicumab avec l'atézolizumab ;
- carboplatine et paclitaxel avec l'atézolizumab ;
- carboplatine et paclitaxel et bévacicumab.

Les médianes de SSP étaient de 8,3 mois chez les patients traités par le quadriplet versus 6,8 mois dans le bras sans atézolizumab (HR = 0,62 ; IC₉₅ : 0,52-0,74). La SG était de respectivement 19,2 versus 14,4 mois (HR = 0,78 ; IC₉₅ : 0,62-0,97) [14].

Mots-clés

Immunothérapie
Cancer bronchique non à petites cellules
PD-1
Séquence thérapeutique

Highlights

» Pembrolizumab is now the standard of care for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer with tumor cell expression of PD-L1 \geq 50% .

» Immunotherapy with pembrolizumab or atezolizumab is an upcoming standard, in combination with platinum based chemotherapy, for the treatment of patients with metastatic NSCLC regardless of PD-L1 status.

» Clinical and biological decision criteria, as well as efficacy in specific patient subgroups, should be the subject of specific analyses.

Keywords

Immunotherapy
Non-small-cell lung cancer
PD-1
Treatment sequence

Ces résultats, outre la démonstration de l'intérêt de l'association chimiothérapie et immunothérapie en première ligne des CBNPC non épidermoïdes, apportent plusieurs points de discussion. Le premier point est que ces essais montrent l'effet bénéfique de l'immunothérapie, quelle que soit l'expression de PD-L1 dans le tissu tumoral, dès lors qu'elle est associée à la chimiothérapie ; en effet, dans ces 4 essais, les patients étaient inclus sans sélection sur PD-L1, et le niveau d'expression de PD-L1 était un facteur d'enrichissement en faveur des réponses tumorales, et d'une amplitude de bénéfice de SSP et de SG supérieure. Le second point est celui de la sélection des patients, alors même que le bénéfice est observé dans la plupart des sous-groupes étudiés. Ainsi, la présence de métastases hépatiques pourrait effectivement être associée à un moindre bénéfice de l'association chimiothérapie et atézolizumab, voire à l'absence de bénéfice. Cette donnée est retrouvée à la fois dans l'analyse de sous-groupes de l'essai IMpower132, certes en l'absence de stratification sur ce critère, mais aussi dans l'essai IMpower130, dans lequel la présence de métastases hépatiques était un critère de stratification. À l'inverse, l'adjonction de bévacizumab dans l'essai IMpower150 permettait d'observer le bénéfice de la combinaison avec l'atézolizumab. Dans l'essai princeps ECOG 4599 avec le

bévacizumab, la présence de métastases hépatiques, dans l'analyse de sous-groupes, s'associait à un bénéfice de SG plus important de la combinaison par rapport à la chimiothérapie seule [15].

Le troisième point de discussion est celui de l'intérêt de cette combinaison de chimiothérapie avec l'antiangiogénique et l'inhibiteur de PD-L1 en cas d'altération moléculaire oncogénique, en particulier de mutation de l'EGFR, chez des patients prétraités par inhibiteurs de kinase et non éligibles à une nouvelle ligne de thérapie ciblée, avec, dans le sous-groupe étudié dans l'essai IMpower150, un bénéfice par rapport à l'association de chimiothérapie et bévacizumab sans atézolizumab – non retrouvé dans l'essai IMpower130 sans l'antiangiogénique. Des essais dédiés à cette population de patients sont en cours. En conclusion, ces données définissent notre futur standard thérapeutique qui sera appliqué dès que nos autorités de santé auront finalisé l'évaluation de ces combinaisons. En 2019, une majorité de patients, et non plus seulement les patients dont la tumeur exprime fortement le PD-L1, pourraient recevoir l'immunothérapie dès la première ligne. Ainsi, les indications actuelles de l'immunothérapie, en seconde ligne thérapeutique, diminueront de fait, avec la nécessité de redéfinir les stratégies à l'échec de la première ligne.

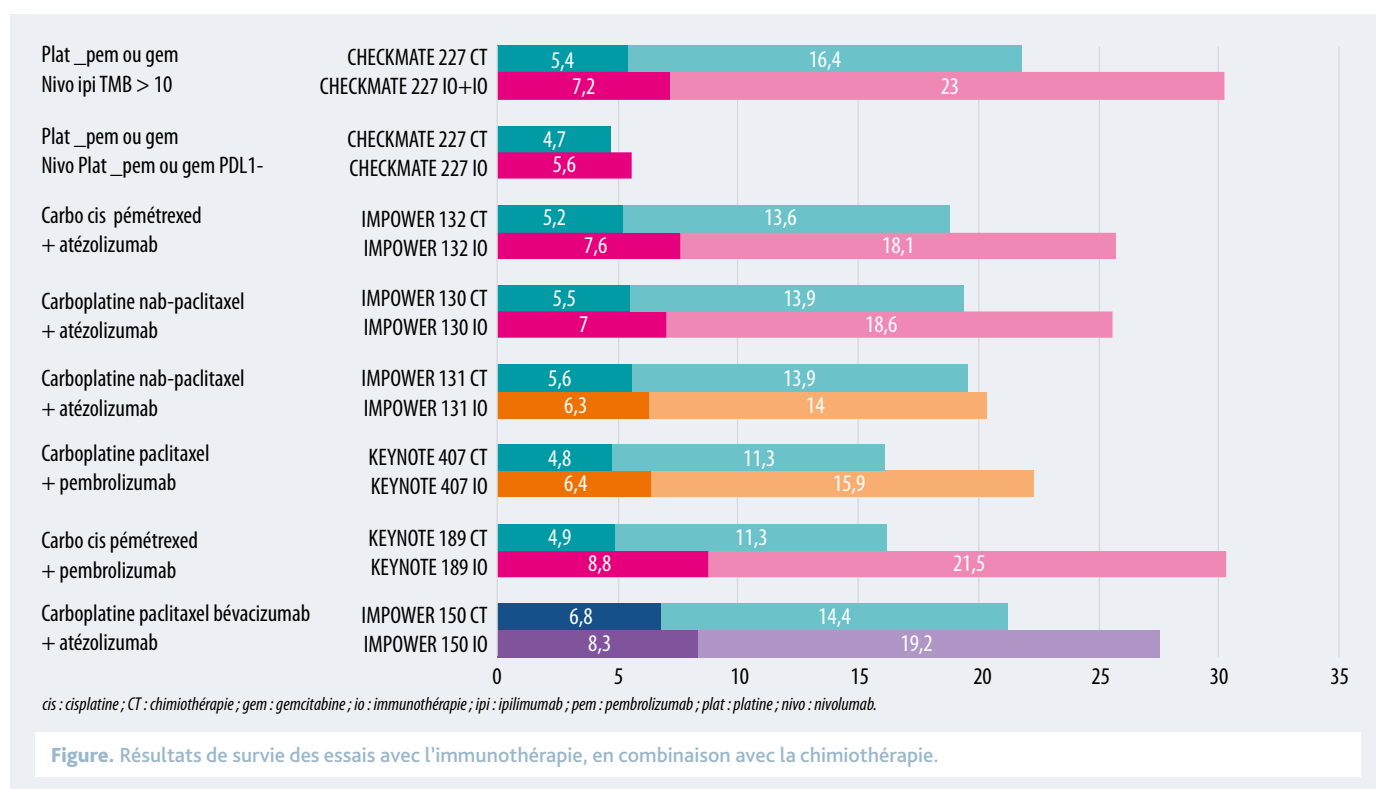


Tableau. Essais montrant le bénéfice de l'immunothérapie en première ligne thérapeutique dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

Étude	Histologie PD-L1 Charge mutationnelle	Traitement	N	Taux de réponse	Médiane SSP (mois)	HR pour la SSP (IC ₉₅)	Médiane SG (mois)	HR pour la SG (IC ₉₅)	Crossover vers l'immunothérapie
Immunothérapie seule									
KEYNOTE-024	CBNPC PD-L1 ≥ 50 %	Pembrolizumab	154	45 %	10,3	0,50 (0,37-0,58)	30,0	0,63 (0,47-0,86)	62 %
		Chimiothérapie	151	28 %	6,0		14,1		
KEYNOTE-042	CBNPC PD-L1 ≥ 1 %	Pembrolizumab	637	27 %	5,4	1,07 (0,94-1,21)	20,0	0,69 (0,46-0,85)	20 %
		Chimiothérapie	637	27 %	6,5		12,2		
Immunothérapie combinée									
CheckMate-227	CBNPC ≥ 10 mut/Mb	Ipilimumab-nivolumab	139	45 %	7,2	0,58 (0,41-0,81)	23,0	0,77 (0,56-1,06)	30 %
		Chimiothérapie	160	27 %	5,4		16,4		
Immunothérapie et chimiothérapie en cas de carcinome non épidermoïde									
KEYNOTE-189	Non épidermoïde	Cis(carbo)platine-pémétréxed + pembrolizumab	410	48 %	8,8	0,52 (0,43-0,64)	NA	0,49 (0,38-0,64)	50 %
		Cis(carbo)platine-pémétréxed	206	19 %	4,9		11,3		
IMpower150									
	Non épidermoïde	Carboplatine-paclitaxel + bévécizumab + atézolizumab	356	64 %	8,3	0,62 (0,52,-0,74)	19,2	0,78 (0,62-0,97)	32 %
		Carboplatine-paclitaxel + bévécizumab	336	48 %	6,8		14,4		
IMpower130	Non épidermoïde	Carboplatine-nab-paclitaxel + atézolizumab	451	49 %	7,0	0,64 (0,54-0,77)	18,6	0,79 (0,64-0,98)	59 %
		Carboplatine-nab-paclitaxel	228	32 %	5,5		13,9		
IMpower132	Non épidermoïde	Cis(carbo)platine-pémétréxed + atézolizumab	292	NR	7,6	0,60 (0,49-0,72)	60 % à 12 mois	0,81 (0,64-1,03)	22 %
		Cis(carbo)platine-pémétréxed	286	NR	5,2		55 % à 12 mois		
Immunothérapie et chimiothérapie en cas de carcinome épidermoïde									
KEYNOTE-407	Épidermoïde	Carboplatine-(nab)paclitaxel + pembrolizumab	278	58 %	6,4	0,56 (0,45-0,70)	15,9	0,64 (0,49-0,85)	43 %
		Carboplatine-(nab)paclitaxel	281	38 %	4,8		11,3		
IMpower131	Épidermoïde	Carboplatine-(nab)paclitaxel + atézolizumab	343	59 %	6,3	0,71 (0,60-0,85)	14,6	0,96 (0,78-1,18)	4 %
		Carboplatine-(nab)paclitaxel	340	51 %	5,6		14,3		

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules; HR : hazard-ratio; NA : non atteint; NR : non renseigné; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

En association avec la chimiothérapie pour les carcinomes épidermoïdes : 2 essais randomisés

Si l'évaluation de l'association de la chimiothérapie avec l'ipilimumab, anticorps anti-CTLA-4, en première ligne de traitement des CBNPC épidermoïdes, n'avait pas conduit à identifier un bénéfice par rapport à la chimiothérapie seule (16), 2 essais randomisés de phase III ont été rapportés, dans cette histologie (KEYNOTE-407 et IMpower131), montrant l'intérêt des associations de carboplatine, paclitaxel/nab-paclitaxel, et pembrolizumab ou atézolizumab (17, 18). L'essai KEYNOTE-407 est une étude de phase III randomisée, qui a comparé cette chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel) en association avec le pembrolizumab ou un placebo, en double aveugle, avec la possibilité d'un *crossover* (18). Les critères de jugement étaient la SSP et la SG. La SG était significativement supérieure dans le bras immunothérapie (médiane de 15,9 versus 11,3 mois) [HR = 0,64; IC₉₅ : 0,49-0,85], ainsi que la SSP (médiane de 6,4 versus 4,8 mois) [HR = 0,56; IC₉₅ : 0,45-0,70]. Le bénéfice de SG était observé dans les différents sous-groupes d'expression de PD-L1.

IMpower131 est un essai similaire, avec l'atézolizumab en association avec la chimiothérapie par carboplatine et nab-paclitaxel, avec 3 bras de traitement :

- un groupe de patients recevait une association carboplatine, paclitaxel et atézolizumab (groupe pour lequel les résultats n'ont pas été présentés) ;
- un groupe recevait une association carboplatine, nab-paclitaxel et atézolizumab ;
- et un groupe contrôle carboplatine et nab-paclitaxel.

La SSP était de 6,3 mois dans le bras de combinaison versus 5,6 mois dans le bras de chimiothérapie seule, avec une différence toutefois statistiquement significative du fait d'un plateau d'efficacité à long terme supérieur dans le bras de combinaison (HR = 0,71; IC₉₅ : 0,60-0,85). En revanche, la SG était, au stade de maturité des données présentées, similaire entre les 2 bras (14 mois ; HR = 0,96 ; IC₉₅ : 0,78-1,18). Le bénéfice de la combinaison était plus marqué en cas de forte expression de PD-L1.

En conclusion, les données présentées montrent le bénéfice des associations de chimiothérapie et d'immunothérapie, pour les carcinomes épidermoïdes en première ligne thérapeutique. Ce bénéfice semble

toutefois plus modeste, et incertain en termes de SG, qu'en cas de carcinome non épidermoïde.

Combinaisons d'immunothérapie : 2 essais randomisés

L'association anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4 est basée sur la synergie du blocage de CTLA-4, augmentant l'expansion clonale des lymphocytes T spécifiques d'un antigène tumoral avec celui de PD-1 au niveau du site tumoral, restaurant la réponse immunitaire lymphocytaire cytotoxique antitumorale. Deux essais ont été conduits en première ligne des CBNPC : CheckMate-227, avec le nivolumab et l'ipilimumab (19), et MYSTIC avec le durvalumab et le trémélimumab (9). L'essai MYSTIC, pour le bras évaluant cette dernière combinaison par rapport à la chimiothérapie, n'a pu démontrer un avantage de survie en cas d'expression de PD-L1 d'au moins 25 % (HR = 0,85 ; IC_{98,77} : 0,61-1,17).

L'essai CheckMate-227 est un essai avec de multiples bras qui a été initialement développé pour démontrer la supériorité de l'association ipilimumab (1 mg/kg toutes les 6 semaines) et nivolumab (3 mg/kg toutes les 2 semaines) par rapport à la chimiothérapie en fonction de l'expression de PD-L1 avec un seuil de 1 %. La négativité de l'essai CheckMate-26 et la mise en évidence de la charge mutationnelle comme potentiel facteur prédictif de l'association ipilimumab-nivolumab (6) ont conduit à une modification du schéma de l'essai et à comparer cette association à la chimiothérapie aussi pour les tumeurs possédant une charge mutationnelle élevée, et ce quel que soit le niveau d'expression de PD-L1, avec un seuil de 10 mutations/mégabase (mut/Mb) avec le test FoundationOne (20). Dans la mesure où la détermination de la charge mutationnelle n'a pu être réalisée que chez 58 % des patients randomisés et que seuls les patients ayant une charge mutationnelle élevée (44 % de ces patients) ont pu être pris en compte, la comparaison ipilimumab-nivolumab versus chimiothérapie n'a concerné qu'un sous-groupe de patients de l'essai, finalement sans stratification sur le critère de charge mutationnelle.

Les résultats montrent une supériorité de l'association ipilimumab-nivolumab sur la chimiothérapie en termes de SSP en cas de charge mutationnelle supérieure ou égale à 10 mut/Mb (médiane respectivement de 7,2 contre 5,4 mois ; HR = 0,58 ;

IC_{97,5} : 0,41-0,81), sans transposition sur la SG (HR = 0,77 : IC₉₅ : 0,56-1,06). Ce bénéfice était retrouvé quels que soient l'histologie ou le niveau d'expression de PD-L1.

Conclusion

Ces données récentes vont à court terme modifier la stratégie thérapeutique de première ligne avec l'utilisation d'une association d'un doublet à base de platine avec un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 chez les patients dont la tumeur n'exprime pas ou modérément (entre 1 et 49 % des cellules tumorales) PD-L1. Pour les tumeurs exprimant fortement

PD-L1 (au moins 50 % des cellules tumorales), le choix devient possible entre le pembrolizumab en monothérapie ou une association chimiothérapie avec anti-PD-1 ou anti-PD-L1. En l'absence d'essai comparatif entre ces stratégies et dans l'attente de biomarqueurs additionnels tels que la charge mutationnelle, les arguments en faveur de la combinaison dans cette dernière situation sont la réduction du risque de progression précoce et de décès, observés avec le pembrolizumab en monothérapie. Toutefois, le bénéfice de survie à long terme est similaire avec les 2 approches thérapeutiques. Finalement, le nouveau paradigme en 2019 est celui d'une immunothérapie pour tous, associée ou non avec la chimiothérapie. ■

N. Girard déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, MSD, Pfizer, Roche (advisory boards), AstraZeneca, BMS (crédits de recherche institutionnels), Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Pfizer et Roche (symposia).

S. Beaucaire Danel et C. Daniel déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Brahmer J. Harnessing the immune system for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1021-8.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
5. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.
6. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415-26.
7. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
8. Lopes G, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.):abstr. LBA4.
9. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/astrazeneca-provides-update-on-the-phase-iii-mystic-trial-of-imfinzi-and-tremelimumab-in-stage-iv-non-small-cell-lung-cancer16112018.html>
10. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019 Jan 8, doi 10.1200/JCO.18.00149 [Epub ahead of print].
11. Barlesi F et al. IMpower132: efficacy of atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *ESMO* 2018, abstr. LBA54.
12. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.
13. Cappuzzo F et al. IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. *ESMO* 2018, abstr. LBA53.
14. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):1976-86.
15. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542-50.
16. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ et al. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3449-57.
17. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2018,36(Suppl.):abstr LBA9000.
18. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2040-51.
19. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378(22):2093-104.
20. Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM, Borghaei H, Gainer J, Brahmer J et al. Tumor mutation burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab + ipilimumab in first-line non-small cell lung cancer: identification of TMB cutoff for CheckMate 568. *Chicago, April 16, AACR* 2018.