 © 2017 The Japan Lung Cancer Society

INVITED REVIEW ARTICLE

# 免疫療法（PD-1, PD-L1 抗体）の現状に関して

西川晋吾[1]・西尾誠人[1]

## The Current Status of Immunotherapy Using anti PD-1 or PD-L1 Antibodies

Shingo Nishikawa[1]; Makoto Nishio[1]

[1]*Department of Thoracic Medical Oncology, The Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Japan.*

***ABSTRACT*** —— ***Background.*** Although lung cancer still has a high mortality rate, immune checkpoint inhibitors, including anti-programmed cell death 1 (PD-1) and anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibodies are resulting in a paradigm shift in treatment strategy. ***Observation.*** T cells play an important role in cancer immunology; however, T cell immune activity is downregulated due to the binding of the PD-1 receptor that is expressed on T cells to its ligand, PD-L1, which is expressed on tumor cells. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies block the binding of PD-1 to PD-L1 and thereby inhibit this downregulation of T cell activity. Nivolumab is an anti-PD-1 antibody. Phase III studies that compared nivolumab to docetaxel demonstrated the superiority of nivolumab in terms of the overall survival (OS) of previously treated squamous cell carcinoma (SQ), non-small cell lung cancer (NSCLC), and non-squamous cell carcinoma (NSQ) NSCLC patients. Pembrolizumab is another anti-PD-1 antibody, and a phase III study showed the superiority of pembrolizumab to docetaxel in terms of the OS of previously treated NSCLC patients. In addition, a phase III study that compared pembrolizumab to platinum-based combination chemotherapy showed that pembrolizumab significantly prolonged progression-free survival as well as OS in advanced NSCLC patients, and that PD-L1 was expressed on at least 50% of the tumor cells in the first line setting. Several anti-PD-L1 antibodies such as atezolizumab, durvalumab and avelumab are also being evaluated in various clinical studies. ***Conclusions.*** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies represent key drugs for the standard therapy of NSCLC, both as a second-line and as a first-line therapy. However, other predictive biomarkers of immunotherapy are required.

(*JJLC.* 2017;57:75-80)

***KEY WORDS*** —— Lung cancer, PD-1, PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab

Corresponding author: Makoto Nishio.

**要旨 —— 背景．** 原発性肺癌は現在でも予後不良な疾患であるが，免疫チェックポイント阻害剤である PD-1/PD-L1 抗体の登場により，治療戦略に大きな変化が起きている． **所見．** がん免疫は T 細胞が主な役割を担うが，T 細胞上の PD-1 と腫瘍細胞の PD-L1 が結合することでこの免疫反応は抑制される．免疫チェックポイント阻害剤は，PD-1/PD-L1 結合を阻害する抗体であり，抑制されたがん免疫の再活性化をもたらす．PD-1 抗体の Nivolumab は，扁平上皮癌，非扁平上皮癌に対する 2 次治療における Docetaxel との第 III 相試験で生存期間延長効果を認め，本邦で最初に臨床導入された．Pembrolizumab は同様に 2 次治療において Docetaxel に対して生存の優越性を示し，さらに 1 次治療において，PD-L1 が 50% 以上高発現を認める進行期非小細胞肺癌においてプラチナ併用療法と比較して PFS のみならず OS の延長まで示された．Atezolizumab や Durvalumab, Avelumab といった PD-L1 抗体についても，現在多くの臨床試験が進行中である． **結論．** 肺癌に対する PD-1 抗体薬が 2 次治療および 1 次治療の標準治療の 1 つとなった．しかし，治療効果が予測できるバイオマーカーが必要である．

**索引用語 ——** 原発性肺癌，PD-1，PD-L1，Nivolumab，Pembrolizumab

[1]公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科．　論文責任者：西尾誠人．

原発性肺癌は，2015 年のがん罹患数，死亡数予測では罹患数 133500 人，77200 人であり，罹患数，死亡数とも我が国で最も多いがんであり，いまだ難治のがんである.[1] 一方，肺癌に対する薬物療法は化学療法，分子標的薬の登場により劇的に進歩し，特に oncogene driver が陽性の肺癌の予後は改善し，治療戦略が大きく変化した.

Oncogene driver が陰性の肺癌，特に扁平上皮癌に対する薬物療法はこの 20 年大きな進歩がなかったが，免疫チェックポイント阻害剤である programmed death-1（PD-1），programmed death-ligand 1（PD-L1）抗体の登場により大きく変化している．抗 PD-1/PD-L1 抗体の現状と課題を review する.

## 免疫チェックポイント阻害剤のメカニズム

がん細胞に対する免疫応答の調整は，樹状細胞，細胞障害性 T 細胞が直接的な役割を担う．がん細胞は，DNA 複製の過程で生じた遺伝子異常や蛋白合成で通常と異なる蛋白を生成し，それががん抗原として一部抗原提示細胞に取り込まれた後，MHC class II 上に標識される．このがん抗原を T 細胞受容体（TCR）が認識し，T 細胞が活性化される.

この活性化は，TCR だけではなく活性化機構である B7/CD28 などの補助刺激因子と，免疫抑制機構である cytotoxic T-lymphocyte antigen 4（CTLA-4）/CD28 や PD-1/PD-L1 などの免疫チェックポイントにより制御されている．そのなかで PD-L1 は主に癌細胞で発現し，T 細胞上の PD-1 と結合することで T 細胞を抑制していると考えられている．抗 PD-1，PD-L1 抗体はこの結合をブロックすることにより免疫抑制系の反応を阻害し，腫瘍免疫の再活性化をもたらすものである.

肺癌に対して開発中の抗 PD-1，抗 PD-L1 抗体を Table 1 に示す.[2]

## 免疫チェックポイント阻害剤に関するこれまでの臨床試験

### PD-1 抗体

#### Nivolumab

Nivolumab は，2012 年に転移性固形がんを対象に行われた第 I 相試験が初めて報告された.[3] Nivolumab の投与量は，1.0 mg/kg，3.0 mg/kg，10.0 mg/kg を 2 週間毎に投与された．非小細胞肺癌でのコホートでは，10 mg/kg まで増量しても最大認容量に到達しなかったが，そのうち 14 症例での奏効率は 1 mg/kg 群，3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群でそれぞれ 6%，32%，18%，および 24 週後の生存率は，16%，41%，24% であった．次に，進行期非小細胞肺癌に対する Nivolumab 治療の第 II 相試験が報告された.[4] 129 例の非小細胞肺癌患者が登録され，扁平上皮癌 42%，非扁平上皮癌 57%（1 例は組織型不明）であった．本試験は 1 mg/kg，3 mg/kg，10 mg/kg で投与量を層別化し安全性を評価しているが，有害事象（Any grade）が 71% に認められ，主なものは倦怠感（24%），食欲減退（12%），下痢（10%）であった．用量別では，皮疹のみ用量増加とともに発現が増加する傾向にあったが（1 mg/kg=0%，3 mg/kg=8.1%，10 mg/kg=10.2%），倦怠感，食欲減退，下痢，肺臓炎，筋炎では有害事象の発生率に違いはなかった．全体としての生存期間中央値（median Overall Survival：median OS）は 9.9 か月で，用量別では 3 mg/kg 群が最も優れていたので以後の試験では 3 mg/kg が用いられることとなった.

これらの結果から，2 次治療，1 次治療において標準的化学療法と比較する第 III 相試験が計画された.

2015 年の米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）学術集会で，扁平上皮肺癌に対する 2 次治療における Nivolumab と標準治療である Docetaxel（DOC）との比較試験（Checkmate-017）と，非扁平上皮肺癌に対する臨床試験（Checkmate-057）が同時に報告された．まず扁平上皮癌に対する Nivolumab

**Table 1.** Immune Checkpoint Inhibitor Under Development (PD-1/PD-L1 Pathway Target)

| Target | Name | Antibody type | Developer company |
|---|---|---|---|
| PD-1 | Nivolumab (BMS-936558 ONO-4538) | Fully human IgG4 | Bristol-Myers Squibb (BMS), Ono |
| | Pidilizumab (CT-011) | Humanized IgG1 | CureTech |
| | Pembrolizumab (MK-3475) | Humanized IgG1 | Merck |
| PD-L1 | BMS-936559 | Fully human IgG4 | BMS |
| | Durvalumab (MEDI4736) | Engineered human IgG1 | MedImmune |
| | Atezolizumab (MPDL3280A) | Engineered human IgG1 | Genentech |
| | Avelumab (MSB0010718C) | Fully human IgG1 | Merck Serno |

群とDOC群ではmedian OSがそれぞれ9.2か月と6.0か月であり，Nivolumab群で有意に生存期間が延長しており，その生存曲線は全期間を通じてDOC群を上回っていた（Hazard Ratio［HR］0.59；95% Confidence interval［CI］0.44～0.79）.[5] 奏効率（Objective response rate：ORR）もNivolumab群は20%，DOC群12%と有意に良好であった（p=0.008）．一方で，非扁平上皮癌を対象としたCheckmate-057試験では，median OSはNivolumab群で12.2か月，DOC群で9.4か月とNivolumab群で有意な延長を認めたが（HR 0.73；95% CI 0.59～0.89），その生存曲線は，初期には標準治療群より下回ったのちに曲線が交差して標準治療群を上回っており，一部の症例ではNivolumabの効果があまり期待できない可能性が示唆された.[6] ORRでは，Nivolumab群とDOC群でそれぞれ19%と12%で，こちらもNivolumab群で有意に勝っていた（p=0.02）．患者背景におけるバイオマーカーとしては，喫煙歴がある症例やEGFR遺伝子変異がない症例でOSが良好であった．有害事象については両試験共通に倦怠感，食欲低下，無力，嘔気，下痢などを認めたが，いずれもNivolumab群で頻度が少なかった．

両試験でさらなるバイオマーカーとして腫瘍組織のPD-L1発現を，抗PD-L1抗体（clone 28-8，Dako社）の免疫組織化学染色（Immunohistochemistry：IHC）で評価された．PD-L1発現率を1%，5%，10%で区切り，それぞれのサブグループにおいて高発現群と低発現群でOSを比較した結果，扁平上皮癌，非扁平上皮癌ともにPD-L1発現率が高くなるにつれてOSが延長する傾向を認めた．

1次治療においては2016年の欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology：ESMO）で，Nivolumabと標準的な化学療法であるCisplatin（CDDP）/Pemetrexed（PEM），Carboplatin（CBDCA）/PEM（PEMを含むレジメンでは維持治療も施行），CDDP/Gemcitabine（GEM），CBDCA/GEM，CBDCA/Paclitaxel（PAC）を比較した第III相試験（Checkmate-026）の結果が報告された．PD-L1が5%以上の発現している症例において，median progression free survival（PFS）はNivolumab群と化学療法群でそれぞれ4.2か月，5.9か月であり，median OSは14.4か月，13.2か月であり，Nivolumabの優越性は示せなかった．

2016年度版肺癌診療ガイドラインでは，NivolumabはEGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子のない非小細胞肺癌における2次治療の標準治療となっている．

### Pembrolizumab

PembrolizumabはPD-1に高い親和性を持つ抗ヒトIgG4抗体であり，進行期非小細胞肺癌が含まれた第I相試験（KEYNOTE-001）が行われた.[7] 2 mg/kg，10 mg/kgを3週間毎投与，さらには10 mg/kgを2週間毎投与で毒性，抗腫瘍効果が評価された．ORRはそれぞれ33.3%（2/6例），19.2%（55/287例），19.3%（39/202例）であり，10 mg/kg・3週毎投与群と10 mg/kg・2週毎投与群では，毒性（倦怠感，掻痒症，食欲低下，関節痛，下痢，嘔気など）や奏効率で差はなかった．また，抗PD-L1抗体（clone 22C3，Dako社）を用いて腫瘍組織IHCも行われており，腫瘍細胞の50%以上でPD-L1発現を認める症例では，49%以下の症例よりも奏効率が高かった．

この結果を受けて，PD-L1発現のある既治療非小細胞肺癌においてPembrolizumabとDOCの第II，III相比較試験（KEYNOTE-010）が行われた．Pembrolizumab 2 mg/kg，10 mg/kgの3週間毎投与とDOCが比較されたが，median OSはそれぞれ10.4か月，12.7か月，8.5か月であり，Pembrolizumabの両群はDOC群に対して優位にOSの延長を示した．また，腫瘍細胞のPD-L1が50%以上発現していたサブグループでより良好であった（mOSはそれぞれ14.9か月，17.3か月，8.2か月）．有害事象は，Pembrolizumab群はDOC群と比し，倦怠感，下痢，関節通，胃炎，好中球減少，脱毛などで頻度が少なく，甲状腺機能異常，肺炎で頻度が多かった．また，Pembrolizumab 2 mg/kgと10 mg/kgの比較では，全体およびPD-L1 50%以上群ともにOS，有害事象において有意差はなかった．

進行期非小細胞肺癌の1次治療において，Pembrolizumabと標準化学療法を比較する第III相比較試験（KEYNOTE-024）の結果が2016年のESMOで報告された.[8] 本試験では腫瘍組織のPD-L1がcompanion診断薬（PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay，Dako North America社）で評価され，腫瘍細胞の50%以上染色された症例が登録された．Pembrolizumabは200 mg/body 3週間毎に投与され，標準治療としての化学療法はCBDCA/PEM，CDDP/PEM，CBDCA/GEM，CDDP/GEM，CBDCA/PACであり，PEMを使用したものでは維持治療も行われた．1653例で評価可能な腫瘍組織が得られ，そのうち500例（30.2%）でPD-L1発現が50%以上と評価された．Primary endpointのPFSはPembrolizumab群と化学療法群でそれぞれ10.3か月と6.0か月であり，有意にPembrolizumab群で良好であった（HR 0.50；95% CI 0.37～0.68）．Median OSも中央値には達していないもののPembrolizumab群で有意に延長していた（HR 0.60；95% CI 0.41～0.89）．ORRはPembrolizumab群で44.8%，化学療法群で27.8%であった．有害事象（Any grade）については，Pembrolizumab群では73%，化学療法群では90%であったが，grade 3以上の重篤なものはそれぞれ26.6%，80%であった．Pembrolizumab群で多い有害事象

は，甲状腺機能異常，肺炎，infusion reaction などで，化学療法群で多いものは嘔気，貧血，倦怠感，食欲低下，好中球減少などであった．

以上の結果を受けて，我が国においても 2016 年 12 月に PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して，1 回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注で承認された．また，50% 以上の PD-L1 の発現を認める非小細胞肺癌に対しては 1 次治療から Pembrolizumab が使用可能となる．

### PD-L1 抗体

#### Atezolizumab（MPDL3280A）

Nivolumab，Pembrolizumab がリンパ球側の受容体である PD-1 に対する抗体であるのに対し，Atezolizumab は腫瘍側に出現する PD-L1 に対するヒト IgG1 抗体である．

非小細胞肺癌を含む進行がんに対し Atezolizumab を投与する第 I 相試験が行われ，0.01 mg/kg 3 週間毎から 20 mg/kg 3 週間毎まで段階的に増量したが，20 mg/kg でも忍容性は良好であった．[9] 本試験では抗ヒト PD-L1 抗体（clone SP142，Ventana 社）を用いて腫瘍の PD-L1 発現と腫瘍組織に浸潤したリンパ球（tumor-infiltrating lymphocytes：TILs）の PD-L1 発現も評価された．特に非小細胞肺癌でのサブグループにおいて，10% 以上の PD-L1 高発現群で ORR，PFS の延長が示唆された．

この結果を受けて，既治療非小細胞肺癌において Atezolizumab と DOC の無作為化第 II 相比較試験（POPLAR）が行われた．[10] Atezolizumab 1200 mg/body 3 週間毎と DOC 75 mg/m$^2$ 3 週毎を比較し，結果は median OS がそれぞれ 12.6 か月と 9.7 か月であり，Atezolizumab 群で有意に生存期間の延長を認めた（HR 0.73；95% CI 0.53～0.99）．また，腫瘍および TILs による IHC によるサブグループの解析では，腫瘍もしくは TILs のどちらかで 1% 以上の PD-L1 の発現を認めた群において Atezolizumab の OS 延長効果が得られ，PD-L1 発現率が高いサブグループで HR の改善が大きい傾向にあった．また同試験では，腫瘍組織の T 細胞活性化因子とインターフェロン γ に関連する遺伝子発現も解析しており，それらが高い症例でより Atezolizumab による OS 延長効果が高かった．有害事象は，治療に関連するものでは Atezolizumab 群 67%，DOC 群 88% で認められ，Atezolizumab 群では食欲低下，呼吸困難，発熱，関節痛，不眠，筋・骨痛，肺炎，甲状腺機能低下などが多く，DOC 群で脱毛，嘔気，下痢，無力症，筋痛，好中球減少症，末梢神経障害，発熱性好中球減少症などが多かった．さらに，同じく既治療非小細胞肺癌において Atezolizumab と DOC を比較する第 III 相比較試験（OAK）が報告された．結果は median OS で Atezolizumab 群 13.8 か月，DOC 群 9.6 か月で，Atezolizumab 群で有意に OS が延長することが第 III 相試験でも検証された（HR 0.73；95% CI 0.62～0.87）．[11] PD-L1 の IHC によるサブグループ解析では，腫瘍細胞，TILs ともに PD-L1 発現を認めなかった群においても Atezolizumab の OS 延長が得られており，すべての非小細胞肺癌に対して有効であることが示唆された．また，PD-L1 発現が 10% 以上の高発現のサブグループで Atezolizumab でより有効であった（HR 0.41；95% CI 0.27～0.64）．治療に関連する有害事象は，Atezolizumab 群 64%，DOC 群 86% であり，Atezolizumab 群では筋・骨痛，掻痒症が多く，DOC 群では脱毛，下痢，好中球減少，末梢神経障害，発熱性好中球減少症が多かった．

これらの結果により米国において 2016 年に既治療非小細胞肺癌に対して Atezolizumab が承認されている．今後我が国においても承認されることが期待される．

#### Durvalumab（MEDI4736）

Durvalumab は PD-L1 により親和性の高い IgG1 抗体（IC50 0.1 nM），CD80（IC50 0.04 nM）である．PD-L2 へのブロックはない．

2016 年の ASCO 学術集会で進行期非小細胞肺癌に対する Durvalumab の I/II 相試験が報告された．10 mg/kg 2 週毎投与され，grade 3 以上の薬剤関連有害事象は 10% と忍容性は高く，ORR は 27%，Disease Control Rate（DCR）は 42% であった．[12]

現在，Durvalumab および Durvalumab と CTLA-4 抗体である Tremelimumab との併用療法の第 III 相試験（ARCTIC，NEPTUNE）で検討されている．

#### Avelumab

Avelumab は完全ヒト抗 PD-L1 IgG1 抗体であり，PD-L1 に結合し Anti-dependent cell mediated cytotoxicity（ADCC）活性を残した抗体であることが特徴である．Avelumab 20 mg/kg 2 週間毎投与で忍容性があることが示され，既治療非小細胞肺癌に対する Avelumab 治療を評価する第 Ib 相試験（JAVELIN-Solid tumor）が報告された．[13] Avelumab 10 mg/kg を 2 週間毎で治療を行い，ORR 13.6%，median OS 8.4 か月であった．腫瘍での PD-L1 発現も評価されたが，PD-L1 発現（PD-L1 IHC≧1%）している群は，PD-L1 発現のない群に比べて OS，PFS が良好な傾向を認めた．翌年，同試験で 1 次治療での非小細胞肺癌における Avelumab の結果も報告され，ORR 18.7% であり，PD-L1 発現がある群で PFS は良好であった．[14] 現在は，再発非小細胞肺癌に対する Avelumab と DOC の第 III 相比較試験（JAVELIN Lung 200）が進行しており，結果が待たれる．

## 今後の展望

### Combination therapy

現在1次治療において，NivolumabとCTLA-4阻害剤であるIpilimumabとの併用，化学療法との併用とNivolumab単剤治療を比較する第III相比較試験（Checkmate-227）が行われており，症例が集積されている．ほかには，標準化学療法にAtezolizumabを加える群と標準化学療法のみを比較する第III相試験も進行中である．2次治療におけるPembrolizumab 2 mg/kgとIpilimumab 1 mg/kgの併用の第I/II相試験（KEYNOTE-021）が2016年のASCO学術集会で報告され，ORR 25%，DCR 64%と報告されている．

### 小細胞肺癌に対するPD-1/PD-L1抗体

再発小細胞肺癌に対してNivolumabとIpilimumabの併用とNivolumab群を比較した第I/II相比較試験（Checkmate-032）が報告されている．[15] 併用群Nivolumab 1 mg/kg＋Ipilimumab 3 mg群，Nivolumab 3 mg/kg＋Ipilimumab 1 mg/kg群およびNivolumab 3 mg/kgとの3群での比較であり，2016年世界肺癌学会議での追加報告では，Nivolumab 1 mg/kgとIpilimumab 3 mg/kgの併用群ではmedian OS 7.7か月であり，Nivolumab群4.4か月と比べて延長している傾向が認められ，忍容性も問題なかった．本試験では腫瘍のPD-L1発現が検討され，PD-L1≧1%の割合は16%であり，過去の既治療非小細胞肺癌におけるPD-L1発現（53%）より低かった．

PembrolizumabでもPD-L1陽性（PD-L1 IHC≧1%）の固形がんに対して行われた第Ib相試験（Checkmate-028）において，157例の既治療小細胞肺癌中，42例（26.8%）でPD-L1発現を認め，それらの患者ではPembrolizumabの忍容性が高く，非小細胞肺癌と同様に効果がある症例には長いPFSが得られる傾向があった．[16]

現在，小細胞肺癌に対する化学療法と免疫療法を併用する第III相試験が進行中であり，結果が待たれる．

## 結　語

免疫療法（PD-1，PD-L1抗体）は，すでに非小細胞肺癌に対してこれまでの化学療法と比較して生存期間を延長することが示され，標準的治療の1つになった．しかし，その効果は限られたものであり，さらなる効果の増強のための併用療法およびバイオマーカーの検索が行われている．

本論文内容に関連する著者の利益相反：西尾誠人［講演料など］ファイザー（株），ブリストル・マイヤーズ スクイブ（株），小野薬品工業（株），日本イーライリリー（株），［寄付金］ノバルティス ファーマ（株），小野薬品工業（株），中外製薬（株），ブリストル・マイヤーズ スクイブ（株）［専門的助言・証言］大鵬薬品工業（株），日本イーライリリー（株），ファイザー（株），アステラスファーマテック（株），アストラゼネカ（株）

**REFERENCES**

1. http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20150428.html
2. 北園　聡，西尾誠人．肺がんに対するimmune checkpoint阻害薬の開発状況．腫瘍内科．2016;17:33-37.
3. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-2454.
4. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:2004-2012.
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-135.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-1639.
7. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:2018-2028.
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-1833.
9. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515:563-567.
10. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1837-1846.
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, 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;389:255-265.
12. Antonia SJ, Kim SW, Spira AI, Ahn MJ, Ignatius Ou SH, Stjepanovic N, et al. Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI 4736), an anti-PD-L 1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl):abstr 9029.
13. Gulley JL, Spigel D, Kelly K, Chandler JC, Rajan A,

Hassan R, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: A phase 1b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 (Suppl):abstr 8034.

14. Verschraegen CF, Chen F, Spigel DR, Iannotti N, McClay EF, Redfern CH, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) as a first-line treatment for patients with advanced NSCLC from the JAVELIN Solid Tumor phase 1b trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl):abstr 9036.
15. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:883-895.
16. Ott PA, Fernandez MEE, Hiret S, Kim DW, Moss RA, Winser T, et al. Pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl):abstr 7502.