（肺癌．2017;57:81-87）
© 2017 The Japan Lung Cancer Society

INVITED REVIEW ARTICLE

Nivolumab の位置づけ

白石英晶[1]・後藤　悌[1]

The Position of Nivolumab

Hideaki Shiraishi[1]; Yasushi Goto[1]

[1]*Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan.*

ABSTRACT —— The approval of nivolumab and pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer has allowed some patients to receive benefits such as prolonged overall survival and a long-term response with relatively mild adverse events. Meanwhile, there are patients who suffer from various disadvantages due to inappropriate patient selection, errors in evaluating treatment effects and high drug prices. We therefore need to evaluate the evidence and issues associated with nivolumab in order to better prepare any associated problems that need to be overcome in the future.

(*JJLC.* 2017;57:81-87)

KEY WORDS —— Nivolumab, Immune checkpoint inhibitor, Financial toxicity, Predictive marker, Evaluation of the effectiveness

Corresponding author: Yasushi Goto.

要旨 —— 進行性非小細胞肺癌における nivolumab の適応追加の承認に続いて，2016 年末には pembrolizumab の適応も承認された．免疫チェックポイント阻害薬による「全生存期間の延長」「長期間の奏効維持」「比較的軽度な副作用」といった恩恵を受けている患者がいる一方で，患者選択，有効性評価，薬価設定など，我々が適切に行えずに不利益を被っている患者・人も存在している．Nivolumab の現在までのエビデンスと今後に向けての課題を整理し，将来に向けて準備することが必要である．

索引用語 —— Nivolumab，免疫チェックポイント阻害薬，Financial toxicity，効果予測因子，有効性評価

はじめに

PD-1（programmed cell death-1）分子が 1992 年に発見され，[1] がん治療のシーズとなり得ること（がんの免疫回避と PD-1 の関与）が判明したのが 2002 年．[2] それから約 10 数年の歳月を経て，2014 年 7 月に抗 PD-1 抗体製剤である nivolumab（商品名：OPDIVO®）が「根治切除不能な悪性黒色腫」の治療薬として，世界に先駆けて日本で承認された．2015 年 12 月には，非小細胞肺癌で適応の追加承認が認められてもう 1 年半が経過しようとしている．本稿では，承認されてから現在までの医学的・社会的影響を振り返り，nivolumab の現状と課題について述べていく．

Nivolumab の現状

免疫チェックポイントとは，自己組織への免疫反応や外来異物に対する過度の免疫反応を抑制して免疫の恒常性を保つための分子群のことで，狭義には，抗原を認識して活性化した T 細胞上に発現する抑制シグナルが入る共刺激受容体を指す．PD-1 は，エフェクター CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞の活性化に伴って発現する（制御性 T 細胞では恒常的に発現している）共抑制分子であり，[3] そのリガンドの 1 つである PD-L1 は，抗原提示細胞や腫瘍細胞に発現している．この PD-1 と PD-L1 の結合によって，がん抗原特異的 CTL などの T 細胞に抑制が強く働き，がん細胞に対しての免疫寛容が働く

[1]国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院呼吸器内科．　論文責任者：後藤　悌．

Table 1. The Results of Phase III Trials of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lung Cancer Patients

Trial	Subject	Line	n	Treatment regimen	RR (%)	mPFS (months)	PFS-HR p value	mOS (months)	OS-HR p value
CheckMate 017	Sq	2nd	135	N 3 mg/kg q2w	20	3.5	0.62	9.2	0.59
			137	D 75 mg/m^2 q3w	9	2.8	p<0.001	6	p<0.001
CheckMate 057	Non-Sq	2nd	292	N 3 mg/kg q2w	19	2.3	0.92	12.2	0.73
			290	D 75 mg/m^2 q3w	12	4.2	p = 0.39	9.4	p = 0.0015
CheckMate 026	PD-L1≥1% NSCLC	1st	271	N 3 mg/kg q2w	26	4.2	1.15	14.4	1.02
			270	C q3w	34	5.9	p = 0.25	13.2	
KEYNOTE-010 (Phase II/III)	PD-L1≥1% NSCLC	2nd	345	P 2 mg/kg q3w	18	3.9	0.88 p = 0.07	10.4	0.71 p = 0.0008
			346	P 10 mg/kg q3w	18	4	0.79 p = 0.004	12.7	0.61 p<0.0001
			343	D 75 mg/m^2 q3w	9	4	-	8.5	-
KEYNOTE-024	PD-L1≥50% NSCLC	1st	154	P 200 mg q3w	45	10.3	0.50	-	
			151	C q3w	28	6	p<0.001	-	
OAK	NSCLC	2nd	425	A 1200 mg q3w	14	2.8	0.95	13.8	0.73
			425	D 75 mg/m^2 q3w	13	4	p = 0.49	9.6	p = 0.0003

RR, response rate; HR, hazard ratio; mPFS, median progression free survival; mOS, median overall survival; Sq, squamous cell carcinoma; Non-Sq, non-squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; N, nivolumab; D, docetaxel; P, pembrolizumab; C, platinum doublet chemotherapy of investigator's choice; A, atezolizumab.

Table 2. Duration of the Response

	Nivolumab*		Pembrolizumab†		Atezolizumab‡
	CheckMate 017	CheckMate 057	KEYNOTE-010		OAK
	3 mg/kg q2w	3 mg/kg q2w	2 mg/kg q3w	10 mg/kg q3w	1200 mg q3w
Ongoing responses, n	14 (52%)	31 (55%)	39 (60%)	42 (60%)	58 (52%)
Median DOR (range), months	25.2 (9.8-30.4)	17.2 (8.4-NE)	21.7 (0.7-26.6)	NE (2.0-24.1)	16.3 (10.0-NE)

*: 2 years of minimum follow-up, †: Median follow-up: 19.2 months, ‡: Median follow-up: 21 months. DOR, duration of response; NE, not evaluable.

と考えられている．免疫チェックポイント阻害薬は，その PD-1/PD-L1 経路や CTLA4/B7-1 経路のような抑制系シグナルを阻害する（免疫寛容を解除する）ことで抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬ということになる.[4]

現在までに進行性非小細胞肺癌患者を対象に有効性を認めた免疫チェックポイント阻害薬は，nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab の 3 つである.[5-13] 各薬剤の主な臨床試験成績を以下に示す（Table 1～3）.

3 つの薬剤に共通する特徴は，全生存期間の延長，長期間の奏効維持と比較的軽度な副作用である．2 次治療における第 III 相試験では，いずれも主要評価項目である OS 延長を達成し，奏効期間中央値に関しては少なくとも 17 カ月以上を達成している. 副作用においても Grade 3 以上のものが細胞障害性抗がん薬と比べて圧倒的に少なく，有効性と安全性で従来治療を上回る画期的な薬剤であることがわかる.

Nivolumab と pembrolizumab は，どちらも PD-1 側に結合して経路を阻害する薬剤であるが，進行性非小細胞肺癌の臨床試験で有効性を示した対象が，前者は PD-L1 不問であったのに対し，後者は PD-L1 陽性であった点が大きな違いである．それゆえ，pembrolizumab を用いる際には，Dako 社の抗 PD-L1 抗体（28-8 というクローン）によるコンパニオン診断が必須となっている．治療ラインに関しては，nivolumab は IV 期非小細胞肺癌の 2 次治療のエビデンスしかない．扁平上皮癌（CheckMate 017）においては OS，PFS の生存曲線は交差せずに nivolumab 群が上回っていたため，対象患者が少なからず nivolumab の恩恵を受けていたと考えられる一方で，非扁平上皮癌（CheckMate 057）では，OS，PFS の生存曲線が約 6 カ月の付近で交差するまで nivolumab 群が下回っていたことから，一部では nivolumab の治療が無効であった患者がいたことにも留意しなければならない．また，1 次治療の使用においては CheckMate 026 の結果から推奨されていない．一方，pembrolizumab

Table 3. Safety Summary

	Nivolumab*		Pembrolizumab†		Atezolizumab‡
	CheckMate 017	CheckMate 057	KEYNOTE-010		OAK
	3 mg/kg (n = 131)	3 mg/kg (n = 287)	2 mg/kg (n = 344)	10 mg/kg (n = 346)	1200 mg (n = 609)
Teatment-related AEs, %					
Any grade	61	71	64	67	64
Grade 3-4	8	11	13	17	15
Teatment-related AEs leading to discontinuation, %					
Any grade	6	6	4	6	8
Grade 3-4	4	4			
Treatment-related deaths, %	0	＜1	＜1	1	0

*: 2 years of minimum follow-up, †: Median follow-up: 19.2 months, ‡: Median follow-up: 21 months.

は，EGFR 変異/ALK 融合遺伝子陰性で腫瘍細胞における PD-L1 陽性細胞 50% 以上の進行期非小細胞肺癌の 1 次治療（KEYNOTE-024）と PD-L1 陽性細胞 1% 以上の進行期非小細胞肺癌の 2 次治療（KEYNOTE-010）のエビデンスを有しており，肺癌診療ガイドライン 2016 年度版においてもグレード A の推奨を受けている．

Atezolizumab は他の 2 剤と異なり，PD-L1 に対する抗体製剤である．進行期非小細胞肺癌の 2 次治療において docetaxel 群と比較して有効性を示した OAK 試験[9] の中間報告を受け，2016 年 10 月に FDA で承認を受けている（国内では未承認）．バイオマーカーとして，PD-L1 発現を腫瘍と免疫細胞の両方で評価した点も特徴的である．OAK 試験では PD-L1 発現の評価に関わらず，どのステータスにおいても OS で atezolizumab 群が docetaxel 群を有意に上回っていたために，FDA にも全患者を対象に承認されている．

Nivolumab は「PD-L1 不問の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の 2 次治療において docetaxel 単剤よりも有意に生存を延長した薬剤の 1 つ」であるが，有効性を示した臨床試験の対象群が各薬剤で違うことや直接比較がされていないことから，PD-1/PD-L1 阻害薬の中で優劣はつけがたい．

Nivolumab の課題

1）効果予測因子の探索

CheckMate 017，057 で長期的な奏効を認める患者と全く認めない患者（最良効果 PD の割合が 40% 以上）が存在するように，効果予測因子が同定できていない．

その中で，免疫染色における腫瘍の PD-L1 発現は，薬理学的機序からバイオマーカーとして期待されていたが，現時点では，治療の有効性との関連がある程度認められる soft な効果予測因子と捉えられている．

実際，CheckMate 057（Non-Sq）における生存曲線は，どの PD-L1 発現レベル（1%，5%，10%）をカットオフにしても交差している（Figure 1）．[5] 発現レベル 10% 以上の生存曲線では交差する幅がやや小さくなっているものの，それでも nivolumab を使うことがデメリットとなる患者が存在しているということは，PD-L1 だけでは完全なバイオマーカーになり得ないことを示唆している．実臨床でのさらなる問題は，PD-L1 の発現に関わらず効果が認められる患者と認められない患者が存在する点である．同試験では PD-L1 陽性の奏効割合が 31% に留まっているのに対し，PD-L1 陰性でも 9% の奏効を認めている．CheckMate 017（Sq）では PD-L1 の結果に関わらず，一定の奏効率を保っている．また，腫瘍内や腫瘍の部位によって PD-L1 の heterogeneity が存在し，小さな腫瘍生検検体の中では正確に理解できない可能性があること，[14-17] PD-L1 発現が前治療の有無や時間によって変化する可能性があることも考慮する必要がある．

他のバイオマーカーの候補として，TMB（tumor mutation burden），[18,19] 腫瘍浸潤リンパ球（tumor-infiltrating lymphocytes：TILs）の存在[20] が報告されている．最近では，これらの因子を組み合わせることで，より強いバイオマーカーとなる可能性も考えられている．[21]

2）有効性の評価方法の検討

免疫チェックポイント阻害薬では pseudo progression という現象が時折見られ，[22,23] 中止の判断に迷うことがある．Time to response にはバラつきがあり，CheckMate 017 での中央値は 2.2 カ月（範囲：1.6 to 11.8），CheckMate 057 では 2.1 カ月（範囲：1.2 to 8.6）であった．つまり，縮小の効果判定に適当な時期の目安は約 2 カ月と考えられるが，判断に困るのは，将来的に縮小効果を示すにも関わらず，その時点では画像上，増大傾向

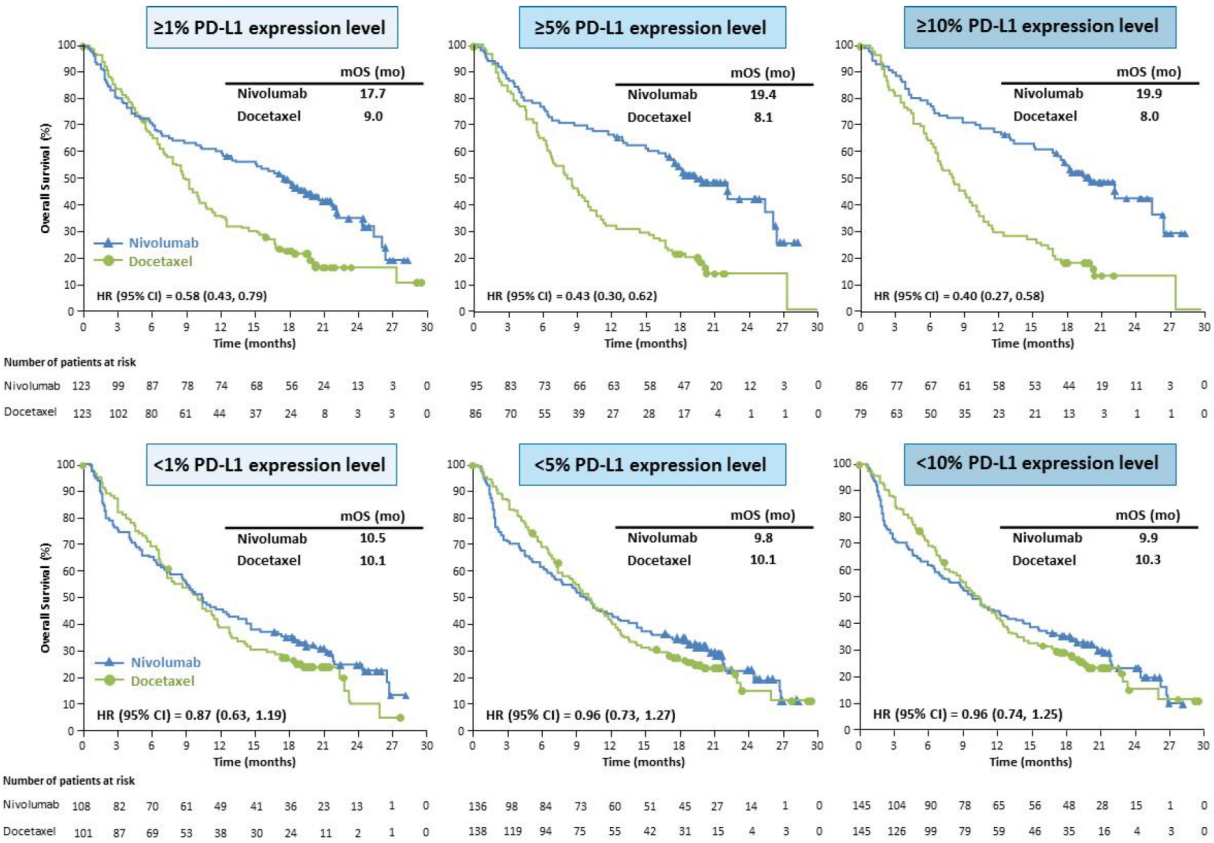

Figure 1. Kaplan-Meier plots of overall survival with extended follow-up at PD-L1 expression levels of 1%, 5% and 10% (CheckMate 057).

にある患者である．実地臨床では，「画像上の腫瘍の増大はあるものの，全身状態が維持されている状況であればpseudo progression を疑って投与を継続する」方針ともなりうる．2016 年の ASCO の報告では，抗 PD-1 抗体で治療された 535 人の患者のうち，初回 RECIST PD 判定後に抗 PD-1 抗体の投与を継続し，後に奏効が得られた患者は 10 人であった.[24] これは全体の約 2% であり，担当医の判断で抗 PD-1 抗体を継続した患者の約 8% であった．Nivolumab の投与を継続したために次治療が入らなくなるというケースも想定され，RECIST 以外に効果を予測する surrogate marker が期待される．

生存曲線の検定方法についても改めて考える必要がある．CheckMate 017 や 057 の生存曲線のように比例ハザード性が保たれない場合（曲線が重なったまま推移した後に開く場合や曲線が交差する場合）には，ログランク検定や Cox 回帰分析のような検定法で適切に評価できないおそれがある.[25] 免疫チェックポイント阻害薬で治療を受けた患者の生存曲線が途中から plateau に達する可能性が報告されている．これは一部の患者では効果が持続していることを示し，奏効割合以上の価値があるかも知れない．しかし，それを正確に評価するためには長期間の評価が必要であり，また患者選択なくして長期効果のある患者群をどのように評価すれば良いかも不透明である．

免疫治療の進展に伴い，新たな解析方法も提唱されている．臨床試験の計画時に規定した時点の生存率を横断的に比較することが可能なマイルストーン生存解析や，規定した特定時点までの生存曲線下の面積（restricted mean survival times）を群間比較する解析などである.[26,27] これらも計画時に規定した時点が適切でない場合に，誤った結論を導く可能性があるため，抗腫瘍効果の遅延性や長期的持続性を考慮し，適切に計画しなければならない．

3）Financial toxicity

免疫チェックポイント阻害薬の使用による免疫治療関連有害事象（immune related adverse event：irAE）もさることながら，nivolumab の登場により経済的な「副作用」も懸念されている．本来であれば 2018 年 4 月に行われるはずの 2 年に 1 度の薬価改定を前倒して，2016 年 11 月に 50% 引き下げという緊急薬価改定が決定し，2017 年 2 月から実行された．適切な薬価をどう見積もっていくのかを理解するために，まずは，nivolumab の高額な薬

価（改定前：20 mg/150,200 円，100 mg/729,849 円）が当時，どのように決定したかを簡単に振り返りたい．

承認された薬剤に値段をつける際には，既に薬価収載された類似医薬品の薬価を基に算定する「類似薬効比較方式」と，類似薬が存在しない場合に用いられる「原価計算方式」方式がある．Nivolumab は後者に基づき製品総原価，販売管理費，営業利益，流通経費，消費税などを積み上げて算定された．特に製品総原価に関しては，臨床試験などにかかった研究開発費や原材料費が含まれており，10 数年かけて薬剤開発をしてきた製薬企業の労力・費用を鑑みて決定されている．他の要因として，当時の適応が悪性黒色腫の患者だけで市場規模が小さかったことや，日本が初めての承認国であったことも影響している．他国で先に承認されていれば，算定された薬価が同じ医薬品の外国での薬価（米国では 100 mg/約 30 万円，英国では 100 mg/約 15 万円）が参考とされていた可能性もある（外国平均価格調整）．

2015 年 12 月に非小細胞肺癌が適応の追加承認を受け，用量も 2 mg/kg・3 週間隔から，3 mg/kg・2 週間隔と投与量も増えたために，医療費（薬剤費）の高騰が問題視されるようになった．医療費の膨張は想像に難くなかったが，適応拡大から約 1 年経って薬価は改定された．それでもまだ，近い将来のさらなる市場拡大（他癌腫の適応拡大）が見込まれている．

薬価改定にもルールがあり，今回適用されたのは，市場拡大再算定の特例ルール（特例拡大再算定）である．年間販売額 1000～1500 億円で予想の 1.5 倍なら最大 25%，1500 億円で 1.3 倍以上なら最大 50%，薬価を引き下げるルールである．当初，発売元が公表している 2016 年度の年間販売予想 1260 億円を当てはめれば，最大 25% の引き下げとなるはずであったが，厚生労働省が独自に推計した薬価ベースの年間販売額は 1516 億円であった．通常の薬価改定は，改定前に行われる薬価調査で把握した市場実勢価格を基に行われるが，緊急的な改定となった今回は薬価調査を実施せず，流通経費と乖離率が独自に推定・決定されたことが原因であった．乖離率（納入価と薬価の差）に関する議論が巻き起こるも，最終的に 50% 引き下げにまとまった．

このような例外的な改定で大幅に薬価が下がると，製薬企業の薬剤開発への投資意欲が損なわれ，医薬品の開発が遅れてしまうおそれがある．薬価が高いままだと，国民の負担が増大する．どのようにして適切な薬価を算定していくべきかは，開発と負担の二律背反の難しい面がある．

この問題に，治療効果を照らし合わせた「費用対効果」を分析して薬価改定に活用していこうとする動きが日本でも高まっている．

日本では 2012 年 5 月に中央社会保険医療協議会（中医協）の下に費用対効果評価専門部会が新たに設立され，2015 年 12 月に費用対効果評価の試行的導入についての方針が取りまとめられた．「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン」に基づいて製薬企業から分析結果を提出してもらい，それを公的な専門体制により中立的な立場から再分析する仕組みとなっている．そのガイドラインの中では，①効果指標は質調整生存年（quality-adjusted life year：QALY）を基本とすること，②最新時点の比較試験（原則としてランダム化比較試験）のシステマティックレビューに基づいて追加的有効性・安全性が示されたと判断される場合に，増分費用効果比（incremental cost-effectiveness ratio：ICER）を算出することとされている．

QALY は，生存年数の延長と健康関連 QOL の両方の要素からなる指標である．ここでの QOL は EuroQol 5 Dimension（EQ-5D）の質問紙などを用いて測定し，「0=死亡」「1=完全な健康」と定義しており，健康状態に異常がある場合は 0～1 の間の値で表現される．完全な健康の状態で 1 年間生存すれば 1QALY となる．ICER とは，追加で 1QALY の効果を得るのにかかる費用のことをいう．たとえば，治療 A では 5QALY を得るのに 100 万円かかったとして，新治療 B では 7QALY 得るのに 200 万円かかったとすると，ICER は（200 万円－100 万円）/（7QALY－5QALY）=50 万円/QALY となる．A から B に治療が置き換わることで 1QALY 多く得るために追加で 50 万円かかるということである．この費用が少なければ少ないほど効率的な治療と見なされる．英国では 2～3 万ポンド（280～420 万円）/QALY 以下（※抗がん剤は 5 万ポンド/QALY 以下）を費用対効果に優れる目安とされている．ただし，従来の治療が相対的に高くないことが前提となっており，一度 nivolumab のような高価な薬剤が標準となってしまうと，それ以後は ICER が優れていても高価であることには変わりがなくなる．[28]

これらを薬価調整に活用するわけだが，現在は試行的導入という段階である．新規医薬品の評価方法や保険償還可否の判断を行う場合の活用法についてどのような議論を行い，将来の本格的導入を目指すのか注目されたい．

おわりに

Nivolumab が「担癌患者が免疫寛容に陥っていること，それを解除することで免疫監視機構が有効に作用する」ことを示し，免疫チェックポイント阻害薬，ひいては免疫療法の可能性を切り開いた功績は偉大である．現在も，対象，用法などを変更した治療開発（小細胞肺癌，術後療法や維持療法，化学療法・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬との併用療法など）が進行中で

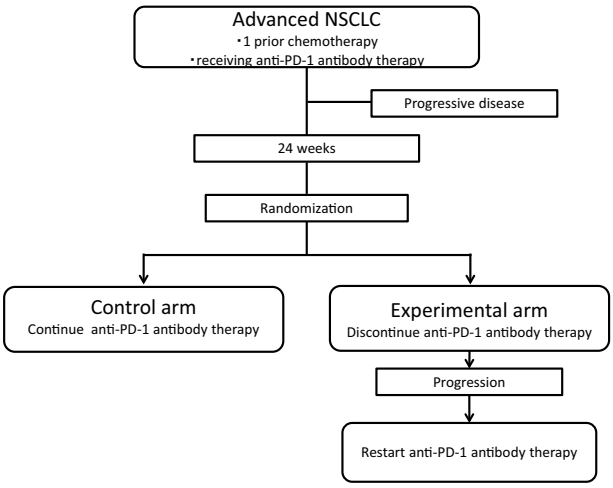

Figure 2. A schematic diagram of the JCOG trial.

あり，今後の肺癌診療の発展を願うばかりである．

その一方で，非小細胞肺癌に適応拡大した当時から医学的/社会的な課題が浮き彫りになっている．医薬品の高騰化に代表される社会保障費の国家負担は甚大である．がん医療においても，適正な薬価設定や使用制度を目指した取り組みは急務である．制度については国家的な議論が必要であるが，その設計を他人任せでいるだけでは，医療者はいつか，その「他人」によって医療を制限されてしまうおそれもある．適正使用を目指すのは当然のことながら，社会的な問題の解決を試みる努力が必要である．免疫チェックポイント阻害薬については奏効した場合に長期に効果が持続しており，免疫学的な作用機序と合わせて，投与回数を制限できる可能性がある．JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）では抗 PD-1 抗体を休止する試験について検討している（Figure 2）．薬剤の投与を途中で中止しても予後が変わらないことを示す試験は，cisplatin などの毒性が多い薬剤でしかなかった．

今後も出てくるであろう免疫チェックポイント阻害薬の様々な課題は，我々医療者が，臨床現場で最も身近に感じられるからこそ発信すべきであり，取り組んでいかなければならないものである．まずは，目の前にある「効果予測因子の探索」「有効性の評価方法の検討」「Financial toxicity」に代表される nivolumab の課題に取り組むことが，理想的な医療体制構築に向けてのランドマークになるはずである．

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992;11:3887-3895.
2. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:12293-12297.
3. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* 2013;14:1212-1218.
4. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 2005;65:1089-1096.
5. 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.
6. 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.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, 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;387:1540-1550.
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. 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.
10. Socinski M, Creelan B, Horn L, Reck M, Paz-Ares L, Steins M, et al. NSCLC, metastaticCheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage iv/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 6):LBA7_PR.
11. Barlesi F, Steins M, Horn L, Ready N, Felip E, Borghaei H, et al. Long-term outcomes with nivolumab (Nivo) vs docetaxel (Doc) in patients (Pts) with advanced (Adv) NSCLC: CheckMate 017 and CheckMate 057 2-y update. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 6):1215PD.
12. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated, PD-L1-expressing NSCLC: Updated outcomes of KEYNOTE-010. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 6):LBA48.
13. Borghaei H, Brahmer JR, Horn L, Ready N, Steins M, Felip E, et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl):abstr 9025.

14. Madore J, Vilain RE, Menzies AM, Kakavand H, Wilmott JS, Hyman J, et al. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28:245-253.
15. Callea M, Albiges L, Gupta M, Cheng SC, Genega EM, Fay AP, et al. Differential Expression of PD-L1 between Primary and Metastatic Sites in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2015;3:1158-1164.
16. Gaule P, Rehman J, Smithy JW, Toki M, Han G, Neumeister V, et al. Measurement of spatial and antibody-based PD-L1 heterogeneity in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl):abstr 9040.
17. Pinato DJ, Shiner RJ, White SDT, Black JM, Trivedi P, Stebbing J, et al. Intra-tumoral heterogeneity in the expression of programmed-death (PD) ligands in isogeneic primary and metastatic lung cancer (LC): Implications for immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl):abstr 11601.
18. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348:124-128.
19. Spigel DR, Schrock AB, Fabrizio D, Frampton GM, Sun J, He J, et al. Total mutation burden (TMB) in lung cancer (LC) and relationship with response to PD-1/PD-L1 targeted therapies. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl):abstr 9017.
20. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515:568-571.
21. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:275-287.
22. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412-7420.
23. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33:3541-3543.
24. Kazandjian DG, Blumenthal GM, Khozin S, Suzman DL, Keegan P, Pazdur R. Characterization of patients treated with a programmed cell death protein 1 inhibitor (anti-PD-1) past RECIST progression from a metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl):abstr 3000.
25. Uno H, Claggett B, Tian L, Inoue E, Gallo P, Miyata T, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32:2380-2385.
26. Chen TT. Milestone Survival: A Potential Intermediate Endpoint for Immune Checkpoint Inhibitors. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107.
27. A'Hern RP. Restricted Mean Survival Time: An Obligatory End Point for Time-to-Event Analysis in Cancer Trials? *J Clin Oncol.* 2016;34:3474-3476.
28. Bach PB. New Math on Drug Cost-Effectiveness. *N Engl J Med.* 2015;373:1797-1799.