

Keytruda (pembrolizumab) som första linjens behandling av PD-1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2017-01-26

Datum för leverans: 2017-03-10

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatoren (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Pembrolizumab (Keytruda) från MSD är en humaniserad monoklonal IgG4-antikropp som binder till programmerad celledöd-1 (PD-1)-receptorn [1], som aktiveras av liganden för programmerad celledöd (PD-L1). PD-L1 uttrycks bland annat hos vissa typer av icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Genom att blockera PD-1-receptorn på T-celler motverkar pembrolizumab tumörens hämning av T-cellsaktiveringen och potentierar därmed det antitumorala T-cellsmedierade immunsvaret, en mekanism som även kallas ”checkpoint inhibition” [2].

Keytruda är sedan tidigare godkänt för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD-L1-positiv NSCLC hos vuxna som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim [3]. Denna värdering rör pembrolizumab som första linjens behandling i monoterapi vid PD-1-positiv NSCLC. Förväntad dosering av pembrolizumab är 200 mg intravenöst dag ett av en 21 dagars cykel i upp till 35 cykler eller till sjukdomsprogress.

Förväntat godkännande

Företaget lämnade in ansökan för den nya indikationen till EMA i september 2016 och ett eventuellt godkännande förväntas under våren 2017.

Kliniskt behov och patientpopulation

I Sverige drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer varje år [4]. Sjukdomen har de senaste decennierna minskat bland män och ökat bland kvinnor. I dag får lika många kvinnor som män lungcancer. De flesta patienterna är 69 år eller äldre. Färre än fem procent är under 50 år vid diagnos. Den totala femårsöverlevnaden vid lungcancer är 16 procent. Omkring 3 500 personer dör årligen i lungcancer som är den cancerformen som tar flest liv i Sverige [4]. Lungcancer delas in i två huvudgrupper: NSCLC respektive småcellig lungcancer. NSCLC utgör cirka 80 procent och den småcelliga cirka 15 procent.

Andelen patienter med avancerad NSCLC med högt uttryck av PD-L1 (definierad som förekomst hos minst 50 procent av tumörcellerna) låg mellan 23 och 28 procent i de tidigare studierna med pembrolizumab [5, 6]. I Keynote-024 var andelen 30,2 procent hos de patienter vars prov kunde analyseras avseende PD-L1 [7].

Under förutsättning att andelen patienter, med motsvarande PD-L1 uttryck som i Keynote-024, är i samma storleksordning bland de patienter som insjuknar i NSCLC i Sverige skulle 500–750 patienter kunna bli aktuella för första linjens behandling med pembrolizumab per år.

Förskrivarkategori

Läkare med specialistkompetens inom onkologi eller lungmedicin.

Rekommenderad behandling idag

Behandlingsarsenalen vid NSCLC har under senare år utökats med så kallade riktade terapier mot mutationer av receptorgen för epidermal tillväxtfaktor (EGFR), vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF) eller translokation av anaplastiskt lymfomkinas ALK [8]. Dessa förändringar ses dock endast hos en mindre andel av patienterna [9]. I övriga fall är kirurgisk resektion, radioterapi och cytostatikabehandling första linjens behandling [10].

Enligt ett vårdprogram från regionalt cancercentrum i samverkan är cytostatikabehandling vid NSCLC normalt en kombination av två läkemedel [11]. Bäst dokumenterad är en kombination av cis- eller karboplatin med något av läkemedlen docetaxel, gemcitabin, paklitaxel, pemetrexed eller vinorelbin (”tredje generationens” läkemedel). I vårdprogrammet anges att metaanalyser av randomiserade studier talar för att cisplatin är ett något mer effektivt läkemedel än karboplatin [11]. En sådan metaanalys som man refererar till inkluderade 17 randomiserade studier med sammanlagt 4 920 patienter, där man jämförde platinabaserad med icke platinabaserad kemoterapi bestående av två läkemedel. Metaanalysen visade att cisplatin, men inte karboplatin, gav en signifikant högre ettårsöverlevnad [12].

Terapirekommendationer enligt Läkemedelsboken [13] finns i **Tabell 1**.

Tabell 1. Terapirekommendationer – Icke-småcellig lungcancer [13].

Stadium I–II	Kirurgisk resektion (lobektomi, pulmektomi) + adjuvant cytostatikabehandling, i första hand cisplatin + vinorelbin
Stadium III – Performance status 0–2	Radioterapi + konkomitant cisplatinbaserad cytostatikabehandling
Stadium IV – WHO performance status 0–1, ej aktiverande EGFR-mutation	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: cisplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed*
Ej skivepitelcancer, ej CNS-metastaser	Tillägg av bevacizumab kan övervägas
WHO performance status 2, ej aktiverande EGFR-mutation	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: karboplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed*
Performance status 0–3, aktiverande EGFR-mutation	Målriktad terapi, 1:a linjen: erlotinib eller gefitinib

Stadium IV, recidiv/progression – Performance status 0–2	Cytostatikabehandling, 2:a linjen: docetaxel, pemetrexed* eller erlotinib
Performance status 3–4	Palliativ vård

*Pemetrexed rekommenderas ej vid NSCLC av skivepiteltyp [10].

Klinisk effekt

Effekten av pembrolizumab (n=154) har jämförts med platinabaserad kemoterapi (n=151) som första linjens behandling i en öppen, randomiserad fas III-studie (Keynote-024) på 305 patienter med metastaserande NSCLC av skivepiteltyp (runt 18 % av patienterna för de båda behandlingsgrupperna) och icke skivepiteltyp (81 % av patienterna i pembrolizumabgruppen och 82 % av patienterna som fick kemoterapi) [7]. Patienterna skulle vara PD-L1-positiva, vilket definierades som ett PD-L1-uttryck hos minst 50 % av tumörcellerna, och utan EGFR- eller ALK-aberrationer [7]. Studieupplägget presenteras i **Tabell 2**.

Dosen av pembrolizumab var 200 mg dag ett av en 21 dagars cykel i upp till 35 cykler eller till sjukdomsprogress. Den planerade platinabaserade kemoterapin bestod av karboplatin i kombination med pemetrexed (n=67, en patient som skulle ha erhållit denna behandling avbröt sitt deltagande före första dosen), gemcitabin (n=20) eller paklitaxel (n=17) eller cisplatin antingen i kombination med pemetrexed (n=36) eller gemcitabin (n=11). Dosregimerna för kemoterapin sammanfattas i **Tabell 3**.

I detta sammanhang kan det vara bra att notera att 103/150 (68,7 %) av patienterna i Keynote-024 behandlades i kemoterapigruppen med karboplatin och att det nationella vårdprogrammet rekommenderar cisplatin framför karboplatin på grund av bättre effekt [11].

Progressionsfri överlevnad (PFS) utgjorde det primära effektmåttet [7]. Total överlevnad (OS), uttryckt som tiden från randomisering till död oavsett dödsorsak, och objektiv respons (objective response rate, ORR) uttryckt som procentandel med bekräftad komplett eller partiellt behandlingssvar enligt RECIST, och säkerhet utgjorde de förutbestämda sekundära effektmåtten. Eftersom datainsamlingen fortfarande pågår kunde en övre gräns för konfidensintervallet inte anges i publikationen som baserar sig på den andra interimanalysen som gjordes den 9 maj 2016. Medianen för PFS var 10,3 månader (95 % KI: 6,7 månader–ej uppnådd) i pembrolizumabgruppen och 6,0 månader i kemoterapigruppen (95 % KI: 4,2–6,2 månader). Progressionsfri överlevnad var signifikant längre med pembrolizumab än med kemoterapi (hazardkvoten för sjukdomsprogress eller död var 0,5 [95 % KI 0,37–0,68, p < 0,001]) [7]. Resultaten sammanfattas i **Tabell 4**.

Kliniska observanda

I Keynote-24-studien [7] noterades behandlingsrelaterade dödsfall hos en patient med pembrolizumab (plötslig död andra behandlingsdagen) och hos tre patienter i kemoterapigruppen på grund av pulmonell sepsis (n=1), pulmonell alveolar blödning (n=1) och av oklar anledning (n=1). Jämfört med kemoterapi var risken för allvarliga biverkningar (SAE) och för studieavbrott på grund av biverkningar med pembrolizumab i samma storleksordning. I pembrolizumabgruppen noterades dock såväl färre behandlingskorrelerade biverkningar som färre biverkningar av svårighetsgrad 3, 4 eller 5 än i kemoterapigruppen. Däremot var immunmedierade biverkningar vanligare med pembrolizumab. De immunmedierade biverkningarna med svårighetsgrad grad 3, 4 eller 5 utgjordes av pneumonit (n=4), allvarliga hudreaktioner (n=6), kolit (n=2), hypofysit (n=1), nefrit (n=1), pankreatit

(n=1) och diabetes typ 1 (n=1). Endast i ett fall (pneumoni) noterades immunmedierade biverkningar av grad 3, 4 eller 5 i kemoterapigruppen (**Tabell 5**).

Biverkningar med pembrolizumab med en annan doseringsregim listas i produktmonografin för Keytruda [3]. Enligt denna har säkerheten för pembrolizumab utvärderats hos 2 799 patienter med avancerat malignt melanom eller NSCLC med avseende på tre doser (2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka och 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka) i kliniska studier. I detta underlag var de vanligaste biverkningarna (> 10 %) vid behandling med pembrolizumab trötthet (24 %), hudutslag (19 %), klåda (18 %), diarré (12 %), illamående (11 %) och artralgi (10 %). Majoriteten av de biverkningar som rapporterades var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. De allvarligaste biverkningarna var immunrelaterade biverkningar och allvarliga infusionsrelaterade reaktioner. De vanligaste immunrelaterade biverkningarna hos 2 799 patienter med malignt melanom eller NSCLC som behandlades med pembrolizumab var pneumonit 94 fall (3,4 %), kolit 48 fall (1,7 %), hepatit 19 fall (0,7 %) och nefrit 9 fall (0,3 %). Immunrelaterade endokrinopatier, såsom hypofysit 17 fall (0,6 %), hypertyreos 96 fall (3,4 %) och hypotyreos 237 fall (8,5 %), har också noterats.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

De första resultaten från en öppen randomiserad fas II-studie på karboplatin och pemetrexed med eller utan pembrolizumab på 123 patienter med NSCLC (Keynote-021) har nyligen publicerats [14]. Objektiv respons noterades hos 33/60 patienter (55 %) med pembrolizumab i kombination med kemoterapi och hos 18/63 patienter (29 %) med enbart kemoterapi. Skillnaden var 26 % (95 % KI: 9–42 %, p = 0,0016).

Utöver de godkända indikationerna för pembrolizumab (malignt melanom och andra linjens behandling vid NSCLC) föreligger data från studier på andra indikationer [1]. Det pågår fas III-studier på adenocarcinom i magsäck och övergång till esofagus (NCT02370498), urotelialcancer (NCT02256436), huvud- och nackcancer av skivepiteltyp (NCT02252042) och efter fullständig resektion av högrisk stadium III melanom (NCT02362594). Pembrolizumab har nyligen fått indikationen skivepitelcancer i huvud-/nackcancer godkänd av FDA [15]. Det pågår också fas III-studier vid njurcancer, blåscancer, uretracancer, gastrointestinal- och ventrikelcancer, esofaguscancer, kolorektalcancer, levercancer, bröstcancer, myelom och Hodgkins lymfom. Dessutom pågår fas II-studier vid endometriecancer, B-cellslymfom, lymfom, ospecificerad solid cancer, äggstockscancer, äggledarcancer, peritonealcancer, pankreascancer och nasofaryncancer.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Utöver studier med PD-1 antikroppar (antikroppar mot PD-1 receptorn) pågår studier med antikroppar mot PD-L1 [2].

PD-1 antikroppar

Nivolumab (Opdivo) är i likhet med pembrolizumab en anti PD-1-antikropp och har indikationen behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC efter tidigare kemoterapi. En fas III-studie med detta preparat jämfört med kemoterapi som första linjens behandling (CheckMate 026) på 541 patienter utföll dock negativt avseende det primära effektmåttet PFS [16].

PD-L1 antikroppar

Atezolizumab (MPDL3280A) är en anti PD-L1-antikropp, som blockerar liganden för PD-1 istället för receptorn, och som prövas för närvarande i en fas III-studie som första linjens

behandling av NSCLC jämfört med gemcitabin i kombination med karboplatin eller cisplatin [17].

Durvalumab prövas med eller utan tremelimumab i en fas III-studie som första linjens behandling av NSCLC jämfört med standardbehandling [18].

För avelumab pågår rekrytering av patienter till en fas III-studie som första linjens behandling av NSCLC jämfört med kemoterapi [19].

Kostnad

Om pembrolizumab doseras enligt Keynote-024 studien (200 mg dag ett av en 21-dagars cykel upp till 35 cykler eller till sjukdomsprogress) blir kostnaden 65 612 kr/cykel. Ett års behandling med pembrolizumab var tredje vecka kostar cirka 1 137 000 kr. Kostnaden för 35 cykler blir cirka 2 296 000 kr.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

I samband med introduktionen av detta läkemedel ökar behovet av provtagning för PD-1-uttryck för att kunna avgöra vilka patienter som kan ha nytta av behandlingen. Med tanke på informationen om varierande PD-1 uttryck i biopsimaterial respektive tumörprov är enhetliga riktlinjer för analys av stor vikt.

Genom att behandlingsarsenalen vid NSCLC utökas kommer såväl direkta som indirekta (provtagning för bestämning av PD-1) kostnader för behandling av NSCLC att öka.

Uppföljningsmöjligheter

Cancerregistret. INCA läkemedelsregister kan användas av dem som valt att fortsätta med detta register. Sedvanlig läkemedelsstatistik. Nationellt kvalitetsregister för lungcancer.

Andra marknader

FDA har godkänt pembrolizumab som första linjens behandling vid metastatisk NSCLC med högt genuttryck av PD-L1 [20].

Troliga framtida försäljningsargument

Det faktum att pembrolizumab är den enda anti-PD-1-terapin som har blivit godkänd som första linjens behandling av metastaserande NSCLC, har lyfts fram i ett pressmeddelande [21]. Dessutom har man lyft fram att pembrolizumab medför en bättre progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad jämfört med kemoterapi [22].

Författare

Carl-Olav Stiller
Överläkare, docent
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Alan Fotoohi
Specialistläkare i klinisk farmakologi
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset,

Stockholms läns läkemedelskommittés Expertråd för onkologiska och hematologiska sjukdomar

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabell 2. Studieupplägg Keynote-024 [7].

Studie	Keynote-024
Upplägg	Öppen RCT
Antal patienter	305 patienter totalt Pembrolizumab (n=154) Platinabaserad kemoterapi (n=151)
Inklusionskriterier	Metastaserande NSCLC av skivepiteltyp eller icke skivepiteltyp, andel PD-L1-positiva tumörceller \geq 50 %
Exklusionskriterier	Genuttryck av PD-L1 < 50 %
Primär utfallsvariabel	PFS
Sekundära utfallsvariabler	OS, ORR, säkerhet
Dos	200 mg pembrolizumab dag 1/21 dagars cykel

Tabell 3. Erhållen behandling med kemoterapi i Keynote-024 [7].

	NSCLC av skivepiteltyp (n=27)	NSCLC av icke skivepiteltyp (n=123)
Kombination med karboplatin n=103*		
karboplatin + gemcitabin	n=15	n=5
karboplatin + paklitaxel	n=5	n=12
karboplatin + pemetrexed utan pemetrexed som underhållsbehandling	-	n=38
karboplatin + pemetrexed med pemetrexed som underhållsbehandling	-	n=28
Kombination med cisplatin n=47		
cisplatin + gemcitabin	n=7	n=4
cisplatin + pemetrexed utan pemetrexed som underhållsbehandling	-	n=18
cisplatin + pemetrexed med pemetrexed som underhållsbehandling	-	n=18

*En patient som hade randomiserats till kemoterapi och pemetrexed avbröt före första dos.

Tabell 4: Behandlingseffekt i Keynote-024 [7].

Utfallsmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=154	Kemoterapi n=151
Primärt effektmått		
Progressionsfri överlevnad (PFS) Primärt effektmått	10,3 (6,7–NR) månader	6,0 (4,2–6,2) månader
Hazardkvot* (95 % KI) p-värde (stratifierad log-rank)	0,50 (0,37–0,68) p < 0,001	
Sekundära effektmått		
Total överlevnad (OS) Andel patienter vid liv efter 6 månader (95 % KI)	80,2 % (72,9–85,7)	72,4 % (64,5–78,9)
Hazardkvot* (95 % KI) för död vid 6 månader p-värde	0,60 (0,41–0,89) p = 0,005	
Objektiv respons (ORR) (95 % KI)	44,8 % (36,8–53,0)	27,8 % (20,8–35,7)
Responsduration månader Median (spridning)	NR (1,9+ till 14,5+)	6,3 (2,1+ till 12,6+)

NR = not reached, ej uppnådd, * avseende sjukdomsprogress eller död.

Tabell 5: Biverkningar i Keynote-024 [7].

	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=150)
Behandlingsrelaterade dödsfall	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Allvarliga biverkningar (SAE)	33 (21,4 %)	31 (20,7 %)
Studieavbrott pga. biverkningar	11 (7,1 %)	16 (10,7 %)
Biverkningar	113 (73,4 %)	135 (90,0 %)
Biverkningar grad 3, 4 eller 5	41 (26,6 %)	80 (53,3 %)
Immunmedierade biverkningar varav grad 3, 4 eller 5	45 (29,2 %) 15 (9,7 %)	7 (4,7 %) 1 (0,7 %)

Referenser

1. Khoja L et al. Pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2015 3:36.
2. Valecha GK et al. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer: the era of immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;1–13.
3. Produktresumé om Keytruda (pembrolizumab). Datum för översyn 08/2016.
Tillgänglig från:
<http://www.fass.se/LIF/product?4&userType=0&nplId=20140702000015&docType=6>
(Hämtad 2016-11-15).
4. RCC. Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland. Lung- och lungsäckscancer. 2016.
Tillgänglig från: <http://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/> (Hämtad 2016-11-15).
5. Herbst RS 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.
6. Garon EB et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018–28.
7. Reck M et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(November 16):1823–1833.
8. RCC. Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland. Biologisk behandling vid icke-småcellig lungcancer. 2015. Tillgänglig från:
<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/gallande-vardprogram/14.-biologisk-behandling-vid-icke-smacellig-lungcancer/> (Hämtad 2016-11-15).
9. Minguet J, Smith KH and Bramlage P. Targeted therapies for treatment of non-small cell lung cancer--Recent advances and future perspectives. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2549–61.
10. RCC. Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland. Lungcancer. Nationellt vårdprogram mars 2015. Tillgänglig från:
http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/natvp_lungcancer_2015-03-10.pdf (Hämtad 2016-12-13).
11. RCC. Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland. Cytostatikabehandling av icke småcellig lungcancer. 2015. Tillgänglig från:
<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/gallande-vardprogram/13.-cystostatikabehandling#13.1-cytostatikabehandling-av-icke-smacellig-lungcancer> (Hämtad 2016-11-15).
12. Rajeswaran A et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer*. 2008;59(1):1–11.
13. Bergman B. 2016. Lungcancer. Behandling icke-småcellig lungcancer
Terapirekommendation 1. Läkemedelsboken. Tillgänglig från:
https://lakemedelsboken.se/kapitel/onkologi/lungcancer.html?id=j4_10#j4_10 (Hämtad 2016-11-22).
14. Langer CJ et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497–1508.

15. U.S. Food and drug administration. Pembrolizumab (Keytruda). HNSCC 2016. Tillgänglig från: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm515627.htm> (Hämtad 2016-12-10).
16. ESMO 2016 Press release: Greater patient selection may be needed for first line nivolumab to improve progression-free survival in advanced lung cancer. 2016. Tillgänglig från: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Greater-Patient-Selection-May-be-Needed-for-First-Line-Nivolumab-to-Improve-Progression-free-Survival-in-Advanced-Lung-Cancer> (Hämtad 2016-11-25).
17. Clinicaltrials. NCT02409355. A Study of atezolizumab (MPDL3280A) compared with gemcitabine + cisplatin or carboplatin in patients with stage IV squamous Non-Small Cell Lung Cancer [IMpower111]. 2016. Tillgänglig från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409355?term=atezolizumab&cond=NSCLC&rank=15> (Hämtad 2016-11-25).
18. Clinicaltrials. NCT02453282. Phase III open label first line therapy study of MEDI 4736 (durvalumab) with or without tremelimumab versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (MYSTIC). 2016. Tillgänglig från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453282?term=durvalumab&cond=NSCLC&rank=2> (Hämtad 2016-11-25).
19. Clinicaltrials. NCT02576574. Avelumab in first-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). 2016. Tillgänglig från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576574?term=avelumab&cond=NSCLC&rank=2> (Hämtad 2016-11-25).
20. U.S. Food and drug administration. Pembrolizumab (Keutryda) Checkpoint Inhibitor. 2016. Tillgänglig från: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm526430.htm> (Hämtad 2016-11-25).
21. Merck. FDA approves Merck's Keytruda® (pembrolizumab) in metastatic NSCLC for first-line treatment of patients whose tumors have high PD-L1 expression 2016. Tillgänglig från: <http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/fda-approves-mercks-keytruda-pembrolizumab-metastatic-nsclc/> (Hämtad 2016-11-08).
22. BusinessWire. Merck's Keytruda® (pembrolizumab) demonstrates superior progression-free and overall survival compared to chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer 2016. Tillgänglig från: <http://www.businesswire.com/news/home/20160616005393/en/Merck%E2%80%99s-KEYTRUDA%C2%AE%C2%A0-pembrolizumab-Demonstrates-Superior-Progression-Free-Surviva> (Hämtad 2016-11-25).