

## RECOMENDACIÓN T.4

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

#### Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón - 2018

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con expresión del PD-L1 positivo que hayan recibido terapia sistémica previa ¿Se debe realizar inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 en comparación a realizar quimioterapia?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con expresión del PD-L1 positivo que hayan recibido terapia sistémica previa.

**Intervención:** inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab).

**Comparación:** quimioterapia (docetaxel).

**Desenlace (outcome):** Sobrevida en meses, sobrevida libre de progresión, efectos adversos, neutropenia (reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos)

#### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Lung cancer”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.<sup>1</sup>

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

<sup>1</sup> Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

## C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 19 revisiones sistemáticas que incluyen 20 estudios primarios, de los cuales 8 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>2</sup>, en el siguiente enlace: [Inhibidores de los puntos de control para cáncer pulmonar avanzado o metastásico](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	19 [1-19]
Estudios primarios	8 [20-27], 12 [28-39]

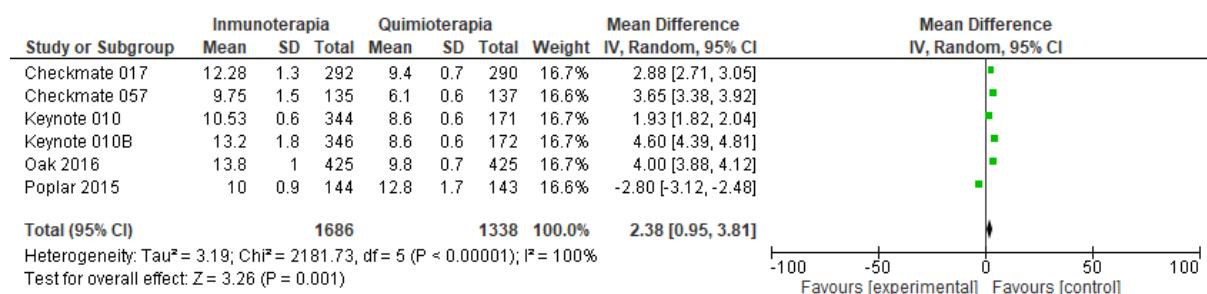
### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, excluyendo 3 ensayos por no corresponder a terapia de segunda línea [20, 24, 25]. Por otra parte, la información provista por los estudios observacionales no aumentaba la certeza de la evidencia, por lo que no fueron incorporados al análisis. Finalmente, 5 ensayos fueron incluidos para confeccionar la tabla de resumen de resultados [21, 22, 23, 26, 27]. Ninguna revisión sistemática presentó los datos suficientes para estimar el efecto de todos los desenlaces de interés, por lo que se decidió extraer la información directamente desde los estudios primarios [21, 22, 23, 26, 27].

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología la sobrevida libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global [40-42]. Sin embargo, en este caso, mortalidad presenta certeza muy baja, por lo que se decidió analizar sobrevida libre de progresión, disminuyendo un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta.

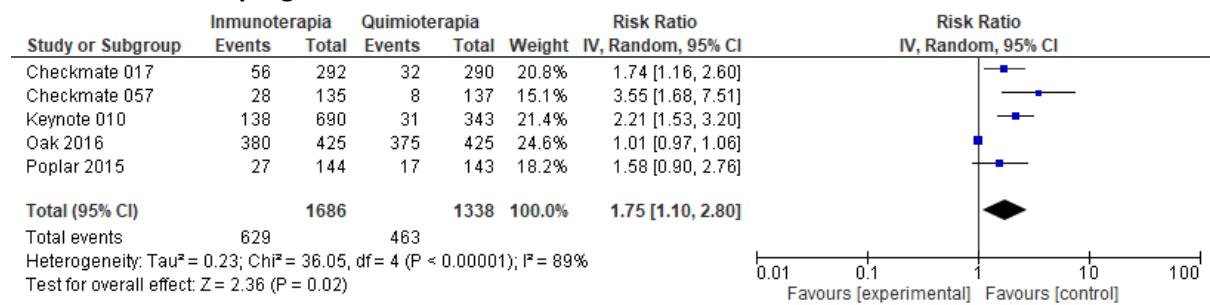
### Metanálisis

#### Sobrevida en meses

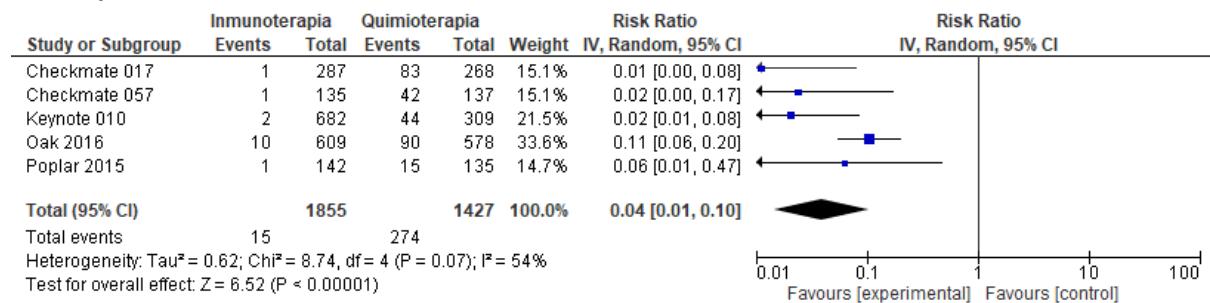


<sup>2</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

## Sobrevida libre de progresión



## Neutropenia



**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

INMUNOTERAPIA ANTI PD-1/PD-L1 COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN QUE YA HAYAN RECIBIDO TERAPIA SISTÉMICA PREVIA						
Pacientes	Personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con expresión del PD-L1 positivo que hayan recibido terapia sistémica previa.					
Intervención	Inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 (IT)					
Comparación	Quimioterapia (QMT)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos	
	-- Estudios/pacientes	CON QMT	CON IT			
Sobrevida en meses	-- 5 ensayos/ 3024 pacientes [21, 22, 23, 26, 27]	9 meses	11,4 meses	DM: 2,38 más (0,95 menos a 3,81 más)	⊕○○○ <sup>1,3,4</sup> Muy baja	El uso de inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 podría aumentar la sobrevida. Sin embargo, el efecto podría ser demasiado pequeño para ser considerado importante por los pacientes. Además, la estimación del efecto disponible no es confiable porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Sobrevida libre de progresión	RR 1,75 (1,10 a 2,8) -- 5 ensayos/ 3024 pacientes [21, 22, 23, 26, 27]	346 por 1000	606 por 1000	Diferencia: 260 más por 1000 (35 a 623 más)	⊕○○○ <sup>1,2,4</sup> Muy baja	El uso de inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 podría aumentar la sobrevida libre de progresión. Sin embargo, la estimación del efecto disponible no es confiable porque la certeza de la evidencia es muy baja. Además, la sobrevida libre de progresión pudiera no traducirse en un aumento de la sobrevida o una disminución de los síntomas, por lo que no necesariamente un cambio en este desenlace es importante para los pacientes.
Efectos adversos serios (Grado 3 o 4)	El desenlace efectos adversos serios (Grado 3 o 4) no fue reportado o medido por los estudios.				--	--
Neutropenia	RR 0,04 (0,01 a 0,10) -- 5 ensayos / 3282 pacientes [21, 22, 23, 26, 27]	192 por 1000	8 por 1000	Diferencia: 184 menos por 1000 (173 a 190 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	El uso de inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 probablemente disminuir el riesgo de neutropenia.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo

DM: Diferencia de medias.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

\* El riesgo CON QMT está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON IT (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los ensayos no fueron ciegos. Además, hay sospechas de reporte selectivo, por omitir reporte de desenlaces críticos.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecta, ya que sobrevida libre de progresión es un desenlace sustituto de mortalidad.

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza pudiese conllevar una decisión diferente. En el caso del desenlace mortalidad, se disminuyó en 2 niveles, ya que las decisiones en ambos extremos del intervalo son opuestas.

<sup>4</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia debido a I2 mayor a 85%.

Fecha de elaboración de la tabla: Agosto, 2018.

## Referencias

1. Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*. 2016;8(12):1383-1391.
2. Abdel-Rahman O. Smoking and EGFR status may predict outcomes of advanced NSCLC treated with PD-(L)1 inhibitors beyond first line; a meta-analysis. *The clinical respiratory journal*. 2018;12(5):1809-1819.
3. Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, de Lima Lopes G, Filardi BA, Oliveira P, Castelo-Branco P, Mountzios G, de Mello RA. A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. *Immunotherapy*. 2016;8(9):1011-9.
4. Bao M., Pan Y.-J., Wang R., Li S.-L., Liang J., Yung J.-M., Luo J.. The efficacy of nivolumab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(1):153-161.
5. Créquit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquet L, Ravaud P. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*. 2017;15(1):193.
6. De Velasco G., Je Y., Bosse D., Awad M.M., Ott P.A., Moreira R.B., Schutz F., Bellmunt J., Sonpavde G.P., Hodi F.S., Choueiri T.K.. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunology Research*. 2017;5(4):312-318.
7. Des Guetz G., Landre T., Nicolas P., Vergnenegre A., Chouaid C.. Anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) or anti PD-L1 (atezolizumab) versus docetaxel for previously treated patients with advanced NSCLC: A meta-analysis. ASCO 2016. Published in: *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15):e20555.
8. Ellis P.M., Vella E.T., Ung Y.C.. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clinical Lung Cancer*. 2017;18(5):444-459.e1.
9. Huang J., Zhang Y., Sheng J., Zhang H., Fang W., Zhan J., Zhou T., Chen Y., Liu L., Zhang L.. The efficacy and safety of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of prospective clinical trials. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:5867-5874.
10. Lee C.K., Man J., Lord S., Links M., Gebski V., Mok T., Yang J.C.-H.. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(2):403-407.
11. Passiglia F., Galvano A., Rizzo S., Incorvaia L., Listi A., Bazan V., Russo A.. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *International Journal of Cancer*. 2017;142(6):1277-1284.
12. Peng T.-R., Tsai F.-P., Wu T.-W.. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *International Immunopharmacology*. 2017;49:85-94.
13. Ramos-Esquivel A, van der Laat A, Rojas-Vigott R, Juárez M, Corrales-Rodríguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small

- cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO open*. 2017;2(3):e000236.
14. Tan P.S., Aguiar P., Haaland B., Lopes G.. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer - A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer*. 2018;115:84-88.
  15. Wang X, Bao Z, Zhang X, Li F, Lai T, Cao C, Chen Z, Li W, Shen H, Ying S. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(35):59901-59914.
  16. Yang Y, Pang Z, Ding N, Dong W, Ma W, Li Y, Du J, Liu Q. The efficacy and potential predictive factors of PD-1/PD-L1 blockades in epithelial carcinoma patients: a systematic review and meta analysis. *Oncotarget*. 2016;7(45):74350-74361.
  17. Yu DP, Cheng X, Liu ZD, Xu SF. Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. *Oncology letters*. 2017;14(2):1568-1580.
  18. Wang M, Ma X, Guo L, Xia F. Safety and efficacy profile of pembrolizumab in solid cancer: pooled reanalysis based on randomized controlled trials. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:2851-2860.
  19. Zhou GW, Xiong Y, Chen S, Xia F, Li Q, Hu J. Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*. 2016;95(35):e4611.
  20. CheckMate 026. Socinski M, Creelan B, Horn L. CheckMate 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. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_6):LBA7\_PR.
  21. Checkmate 017. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):123-35.
  22. Checkmate 057. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(17):1627-39.
  23. KEYNOTE-010. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1540-50.
  24. KEYNOTE-021. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Ge Y, Raftopoulos H, Gandhi L, KEYNOTE-021 investigators. 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. *The Lancet. Oncology.* 2016;17(11):1497-1508.
25. KEYNOTE-024. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőzsi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* 2016;375(19):1823-1833.
26. OAK. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR, OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017;389(10066):255-265.
27. POPLAR. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A, POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2016;387(10030):1837-46. [www.epistemonikos.org/en/documents/567f20826bbb0512f64060114c44c521f377f1b6](http://www.epistemonikos.org/en/documents/567f20826bbb0512f64060114c44c521f377f1b6)
28. Brahmer JR, Horn L, Antonia SJ, Spigel D, Gandhi L, Sequist L, Wigginton JM, Kollia G, Gupta A and Gettinger S.. Clinical activity and safety of anti-PD1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Published in: *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(15\_suppl):7509-7509.
29. Bristol-Myers Squibb - Nivolumab [provisional name]. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, Heist RS, Carvajal RD, Jackman DM, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Carbone DP, Pinder-Schenck MC, Topalian SL, Hodi FS, Sosman JA, Sznol M, McDermott DF, Pardoll DM, Sankar V, Ahlers CM, Salvati M, Wigginton JM, Hellmann MD, Kollia GD, Gupta AK, Brahmer JR. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015;33(18):2004-12.
30. CheckMate 012. Antonia SJ, Brahmer JR, Gettinger SN et al.. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Published in: *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(Suppl.):Abstract 8113.
31. CheckMate 063. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Lena H, Minenza E, Mennecier B, Otterson GA, Campos LT, Gandara DR, Levy BP, Nair SG, Zalcman G, Wolf J, Souquet PJ, Baldini E, Cappuzzo F, Chouaid C, Dowlati A, Sanborn R, Lopez-Chavez A, Grohe C, Huber RM, Harbison CT, Baudelet C, Lestini BJ, Ramalingam SS. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The Lancet. Oncology.* 2015;16(3):257-65.
32. CheckMate 153. Bauer TM. An ongoing phase IIb/IV safety trial of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced or metastatic nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) who

- progressed after receiving 1 or more prior systemic regimens. ASCO Annual Meeting. Published in: *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15\_suppl):3013.
33. JapicCTI-132072. Nishio M, Hida T, Nakagawa K, Sakai H, Nogami N, Atagi S, Takahashi T, Nokihara H, Saka H, Takenoyama M, Fujita S, Tanaka H, et al.. Phase II studies of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced squamous (sq) or nonsquamous (non-sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting 2015. Published in: *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15\_suppl):8027-8027.
  34. JapicCTI-132073. Nishio M, Hida T, Nakagawa K, Sakai H, Nogami N, Atagi S, Takahashi T, Nokihara H, Saka H, Takenoyama M, Fujita S, Tanaka H, et al.. Phase II studies of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced squamous (sq) or nonsquamous (non-sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting 2015. Published in: *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15\_suppl):8027-8027.
  35. Julie R, Brahmer LHS. Clinical activity and safety of anti-PD1 (BMS- 936558, MDX-1106) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). ASCO Annual Meeting. Published in: *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15\_suppl):7509-7509.
  36. KEYNOTE-001. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L, KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2018-28.
  37. Rizvi NA, Antonia SJ, Shepherd FA, Chow LQ, Goldman J, Shen Y, Chen AC and Gettinger S. Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO- 4538) Maintenance as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (BEV) for NonSmall Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(S32).
  38. Rizvi NA, Chow LQM, Borghaei H et al.. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO- 4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(Suppl.):Abstract 8022.
  39. Rizvi NA, Shepherd FA, Antonia SJ, Brahmer JR, Chow LQ, Goldman J, Juergens R, Borghaei H, Ready NE, Gerber DE, Shen Y, Harbison C, Chen AC, Gettinger S. First-Line Monotherapy With Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Safety, Efficacy, and Correlation of Outcomes With PD-L1 Status. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014;90(5):S31.
  40. Hashim M, Pfeiffer BM, Bartsch R, Postma M, Heeg B. Do Surrogate Endpoints Better Correlate with Overall Survival in Studies That Did Not Allow for Crossover or Reported Balanced Postprogression Treatments? An Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health*. 2018 Jan;21(1):9-17
  41. Laporte S, Squifflet P, Baroux N, Fossella F, Georgoulias V, Pujol JL, Douillard JY, Kudoh S, Pignon JP, Quinaux E, Buyse M. Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open*. 2013 Mar 13;3(3).
  42. Bruno Kovic, Xuejing Jin, Lehana Thabane, Gordon Guyatt, Michael Donald Brundage, Feng Xie, and PFS-HRQoL Review Team *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15\_suppl, 6574-6574