

# Nieuwste doorbraak bij immuuntherapie: adjuvante behandeling

New breakthrough in immunotherapy: adjuvant treatment

dr. S. Wilgenhof<sup>1</sup> en prof. dr. J. Haanen<sup>1,2</sup>

## SAMENVATTING

Immuuntherapie in de vorm van checkpoint-remmers is vandaag de dag reeds standaardbehandeling bij meerdere tumortypen. De belangstelling voor deze nieuwe behandelingen en het aantal verdere onderzoeken en studies is nog nooit zo groot geweest. De nieuwste ontwikkelingen zijn het succesvol gebruik van anti-PD-1/L1-behandelingen in de adjuvante setting bij hoogrisicomelanoom en na chemoradiatie bij stadium III niet-kleincellig longcarcinoom, alsook de combinatie immuuntherapie als eerstelijnsbehandeling bij intermediair of hoogrisico gemetastaseerd niercelcarcinoom. De noodzaak voor voorspellende biomarkers blijft echter nog steeds hoog.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:3-8)

## SUMMARY

Immunotherapy with the immune checkpoint inhibitors is nowadays used as standard treatment in multiple cancer types. The enthusiasm for this novel cancer treatment and the number of immunotherapy clinical trials continues to rise. The most recent developments are the use of PD-1/L1 blockade in the adjuvant treatment of high risk melanoma and after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. Also combination immunotherapy improved the overall survival in patients with intermediate or high risk metastatic renal cell cancer compared to sunitinib. Despite these recent successful breakthroughs, there remains an urgent need for predictive biomarkers.

## INLEIDING

Immuuntherapie heeft de laatste jaren een ware revolutie te weeggebracht binnen de oncologie. In 2010 verlengde het anti-CTLA-4-antilichaam ipilimumab voor het eerst de overleving van patiënten met uitgezaaid melanoom. Niet lang daarna verbeterden de anti-PD-1-antilichamen nivolumab en pembrolizumab significant deze resultaten en zorgde positieve studieresultaten bij andere tumortypen voor een snelle uitbreiding van de indicaties van deze nieuwe immuuntherapeutische middelen (zie *Figuur 1*). Vandaag maakt immuuntherapie reeds deel uit van de standaardbehandeling bij patiënten met melanoom, niercelcarcinoom,

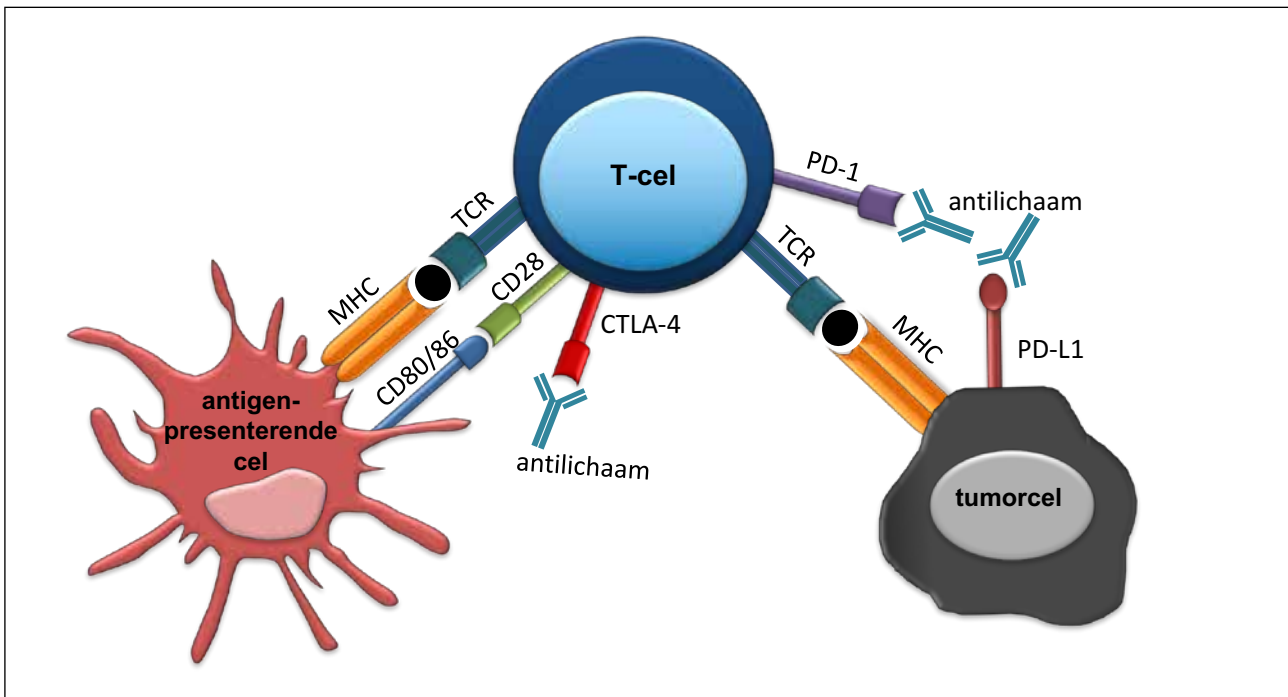
urotheelcelcarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom, refractair hodgkinlymfoom en hoofd- en halstumoren, en het aantal studies met immuuntherapie neemt exponentieel toe. In dit artikel geven we een overzicht van de nieuwste en meest belangrijke ontwikkelingen binnen de immuuntherapie die werden gepresenteerd op recente congressen ASCO en ESMO 2017, zoals het gebruik van immuuntherapie in de adjuvante setting, combinatie-immuuntherapie en de verdere zoektocht naar biomarkers. In het bijzonder werden deze belangrijkste resultaten gezien bij melanoom, niercelcarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom.

<sup>1</sup>internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologische Disciplines, Antoni van Leeuwenhoek, <sup>2</sup>bijzonder hoogleraar Translationele Immuuntherapie van Kanker, LUMC. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. J. Haanen, internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologische Disciplines, Antoni van Leeuwenhoek, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 69 79, e-mailadres: j.haanen@nki.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning prof. dr. J. Haanen: grants/research projects: BMS, Novartis, MSD; honoraria (spreker op congressen) en consultancy: BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Neon.

**Trefwoorden:** adjuvant, anti-CTLA-4, anti-PD-1/L-1, immuuntherapie

**Keywords:** adjuvant, anti-CTLA-4, anti-PD-1/L-1, immunotherapy



**FIGUUR 1.** Immuuncheckpoint-blokkade. Antilichamen gericht tegen CTLA-4 remmen de immuunsuppressie via het blokkeren van de interactie tussen CD80/86 op antigen-presenterende cellen en CTLA-4 op de T-cellen. Een ander belangrijk checkpoint wordt gevormd door enerzijds PD-1 op de T-cellen en zijn ligand PD-L1 op de tumorcel (of antigen-presenterende cel). Blokkade gebeurt door anti-PD-1- en/of anti-PD-L1-antilichamen.

## MELANOOM

Studie 18071 van de Europese organisatie voor research en therapie van kanker (EORTC) toonde reeds in 2015 dat adjuvante behandeling met ipilimumab bij hoogrisico- stadium III-melanoom de recidiefvrije overleving significant verbeterde, waarop de FDA dit goedkeurde.<sup>1</sup> In 2016 toonde deze studie met langere follow-up en incidenten een significante verbetering van de overleving van hoogrisico-melanoompatiënten, met name verbeterde de vijfjaarsoverleving met 11% van 54,4% naar 65,4%.<sup>2</sup> Behandeling bestond uit inductiebehandeling met ipilimumab in de vorm van vier toedieningen (10 mg/kg) om de drie weken. Vervolgens werd de behandeling voortgezet met een onderhoudsbehandeling om de drie maanden, voor de totale duur van drie jaar. In deze studie werden ernstige (graad 3-4) bijwerkingen gezien bij 53% van de patiënten en mede hierdoor stopte de helft van de patiënten eerder met behandeling. Bovendien overleden vijf patiënten (1,1%) ten gevolge van toxiciteit aan ipilimumab, hetgeen tot discussie leidde rondom de baten-risicobalans, met name voor de stadium IIIA-patiënten. Het dossier werd door de producent (Bristol-Myers Squibb) nooit ingediend bij de EMA, waardoor de registratie en dus ook het eventuele gebruik in Europa en Nederland er niet kwam.

Recentelijk werden op ESMO 2017 de resultaten bekendge-

maakt van de Checkmate-238-studie. In deze gerandomiseerde studie werd adjuvante behandeling met nivolumab vergeleken met ipilimumab bij hoogrisico-melanoompatiënten (stadium IIIB/C en stadium IV na resectie van metastasen). Adjuvant nivolumab (3 mg/kg om de twee weken gedurende een jaar) verbeterde significant de recidiefvrije overleving in vergelijking met adjuvant ipilimumab (10 mg/kg om de drie weken, gedurende vier keer gevolgd door onderhoudsbehandeling om de drie maanden gedurende een jaar). De recidiefvrije overleving na 18 maanden bedroeg 65% met nivolumab versus 53% met ipilimumab (hazard ratio 0,65;  $p < 0,0001$ ).<sup>3</sup> De uitkomst (recidiefvrije overleving) van patiënten behandeld met ipilimumab in deze studie was bovendien gelijkwaardig aan die in de EORTC 18071-studie. Hierdoor concluderen we dat nivolumab niet alleen bij uitgezaaid melanoom beter en veiliger is dan ipilimumab, maar vanaf nu dus ook in de adjuvante setting. Voor verdere bevestiging is het wachten op de uitkomsten van de EORTC 1325-studie die in dezelfde populatie als de E18071-studie het effect op recidiefvrije overleving van pembrolizumab versus placebo in de adjuvante setting onderzoekt.

Bij het niet-resectabel uitgezaaid melanoom bevestigde de finale analyse van de Keynote-006-studie, een gerandomiseerde studie waarin twee verschillende behandelingschema's

van pembrolizumab (10 mg/kg om de twee of drie weken) werd vergeleken met ipilimumab (standaard 3 mg/kg om de drie weken x 4), de verbetering van de overleving met pembrolizumab bij patiënten met een uitgezaaid melanoom. Er werd geen verschil gezien tussen de twee behandelingschema's van pembrolizumab. De tweejaarsoverleving met pembrolizumab bedroeg 55%.<sup>4</sup> Recentelijk werden bovendien op ESMO de driejaarsoverlevingsresultaten van de gerandomiseerde Checkmate 067-studie gepresenteerd. In deze gerandomiseerde studie werd combinatiebehandeling in de vorm van nivolumab (1 mg/kg) met ipilimumab (3 mg/kg), vier toedieningen om de drie weken en vervolgens nivolumab (3 mg/kg om de twee weken) vergeleken met nivolumab (3 mg/kg om de twee weken) en ipilimumab-monotherapie (3 mg/kg, vier keer om de drie weken). De driejaarsoverleving in de combinatiegroep bedroeg 58%, versus 52% in de nivolumab-groep en 34% in de ipilimumab-groep. Deze update bevestigde bovendien de bekende hoge toxiciteit, met name 59% graad 3-4-toxiciteit in de nivolumab + ipilimumab-behandelingsgroep versus 21% in de nivolumab-groep en 28% in de ipilimumab-groep.<sup>5</sup> Hoewel het design van deze studie niet toelaat om beide nivolumab-behandelingsgroepen direct met elkaar te vergelijken, zal het in deze studie aangetoonde kleine numerieke overlevingsverschil tussen combinatiebehandeling en nivolumab-monotherapie steeds moeten worden afgewogen ten opzichte van een significant verschil in toxiciteit. Een recente analyse van alle studies met het geregistreerde schema combinatie-immunotherapie in de vorm van ipilimumab (3 mg/kg) en nivolumab (1 mg/kg) bij melanoom bevestigde inderdaad de hoge kans op graad 3-4-nevenwerkingen, die ook gemiddeld vroeger optreden dan klassiek wordt gezien bij de monotherapie, waarbij de tijd tot resolutie niet verschilt met de bijwerkingen bij de monotherapie.<sup>5</sup> Checkmate 204, een fase 2-studie waarin patiënten met uitgezaaid melanoom en asymptomatische hersenmetastasen werden behandeld met combinatie-immunotherapie in de vorm van ipilimumab + nivolumab en vervolgens onderhoudsbehandeling met nivolumab, toonde wel opmerkelijke ziektecontrole in de hersenen. Met name werd in deze studie een vergelijkbare responskans gezien, zowel intra- als extracerebraal (respectievelijk 55% en 49%).<sup>6</sup> Deze resultaten worden eveneens bevestigd in een andere gerandomiseerde fase 2-studie (ABC-studie) bij 66 patiënten met melanoom hersenmetastasen. In deze studie bedroeg de responskans intracerebraal 44% bij de combinatiebehandeling met ipilimumab en nivolumab versus 20% bij nivolumab-monotherapie en slechts 6% bij nivolumab-monotherapie in de subgroep van patiënten met symptomatische hersenmetastasen of na falen van voorgaande lokale behandeling of leptomenigeale me-

tastasen.<sup>7</sup> Op basis van deze relatief kleine studies zou combinatie-immunotherapie kunnen worden overwogen bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen.

Met de langere opvolging van de pivotale fase 3-studies bij melanoom, krijgen we ook nieuwe inzichten in de langetermijntkomsten van de patiënten met een respons of langdurige stabilisatie op de behandeling. Zo vernamen we dat van de 104 patiënten met uitgezaaid melanoom die na twee jaar stopten met de behandeling met pembrolizumab (Keynote-006), waarbij 23% een complete respons had, 65% een partiële respons en 12% langdurige stabilisatie, 91% van deze patiënten na mediane duur van 9,7 maanden aanhoudende respons of stabilisatie had.<sup>8</sup> Op ESMO werd een gepoolde analyse gepresenteerd waaruit blijkt dat de kans op een complete respons 18% bedraagt bij combinatie ipilimumab + nivolumab bij patiënten met uitgezaaid melanoom, versus 16% met nivolumab en 4% met ipilimumab. Na een mediane opvolging van 31 maanden heeft meer dan 80% van deze patiënten overigens nog steeds een complete respons, zonder noodzaak voor een vervolgbehandeling.<sup>9</sup> Daarnaast toonde een gepoolde analyse van 10 Europese centra en meer dan 500 patiënten dat bij het stoppen van pembrolizumab omwille van toxiciteit (mediaan na 28 weken) dan wel patiënt/artsbeslissing (mediaan na 63 weken) bij patiënten met respons of langdurige stabilisatie de kans op progressie klein is en dat in die situatie door herintroductie van pembrolizumab opnieuw activiteit kan worden gezien.<sup>10</sup> Deze nieuwe gegevens bevestigen enerzijds de bekende duurzame responsen op immunotherapie, zowel bij combinatie- als monotherapie, echter stellen ze ook de optimale duur van behandeling bij patiënten met een uitgezaaid melanoom en respons op de behandeling ter discussie.

## NIERCEL CARCINOOM

Ook bij het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom werd combinatie-immunotherapie in een ander dosisschema (ipilimumab 1 mg/kg met nivolumab 3 mg/kg) getest en vergeleken met de huidige standaard eerstelijnsbehandeling sunitinib. Op ESMO werden de eerste resultaten gepresenteerd van deze gerandomiseerde fase 3-Checkmate 214-studie en bleek de combinatie-immunotherapie de beste eerstelijnsbehandeling te zijn voor patiënten met een intermediair of hoog risico (volgens de IMDC-criteria) gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, met een objectieve responskans van 43,6% voor ipilimumab + nivolumab versus 26,5% voor sunitinib ( $p < 0,0001$ ). Bovendien werd een significant betere overleving vastgesteld met de combinatie-immunotherapie, waarbij de mediane overleving nog niet is bereikt bij de immunotherapie versus 32,9 maanden bij sunitinib (hazard ratio 0,68;  $p = 0,0003$ ).<sup>12</sup>

Opvallend is dat bij patiënten met een laagrisico- gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom sunitinib toch de beste eerstelijnsbehandeling blijft. In deze relatief kleine groep patiënten bedroeg de responskans en progressievrije overleving respectievelijk 52% en 25,1 maanden voor sunitinib en 29% en 15,3 maanden bij de combinatie-immunotherapie. Het blijft vooralsnog onduidelijk welke vermoedelijk tumor-intrinsieke mechanismen hierbij een rol spelen en hoe het komt dat combinatie-immunotherapie in deze groep van patiënten het significant slechter doet dan behandeling met sunitinib. De graad 3-4-toxiciteit kwam in deze studie bij 54% van de patiënten behandeld met de combinatie-immunotherapie en bij 63% bij sunitinib-behandeling voor.

Daarnaast toonden nieuwe combinaties van immunotherapie met tyrosinekinaseremmers (zoals onder andere avelumab + axitinib, pembrolizumab + axitinib en atezolizumab + bevacizumab) in kleinschalige studies reeds erg beloftevolle activiteit bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom.<sup>13,14</sup> Actueel lopende fase 3-studies onderzoeken of het gebruik van deze nieuwe combinaties eveneens gepaard gaat met een verbetering van de overleving in vergelijking met de huidige eerstelijnsbehandeling met de tyrosinekinaseremmer sunitinib.

## **NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM**

Een andere recente doorbraak was voor het anti-PD-L1-antilichaam durvalumab in de consolidatiebehandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom. De standaardbehandeling voor stadium III niet-reseceerbaar niet-kleincellig longcarcinoom bestaat reeds lange tijd uit platinum-bevattende chemotherapie in combinatie met radiotherapie. Op ESMO werden de eerste resultaten voorgesteld van de gerandomiseerde dubbelblinde fase 3 PACIFIC-studie waarin een consoliderende behandeling met durvalumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met een niet-reseceerbaar stadium III niet-kleincellig longcarcinoom na standaardbehandeling met platinum-bevattende gelijktijdige chemoradiatie. De mediane progressievrije overleving was 11 maanden beter bij patiënten behandeld met durvalumab versus placebo (respectievelijk 16,8 maanden versus 5,6 maanden; hazard ratio 0,52;  $p < 0,001$ ).<sup>15</sup> In deze studie was het voordeel in progressievrije overleving onafhankelijk van de vooraf bepaalde PD-L1-status van de tumor. Behandeling met durvalumab gedurende een jaar werd erg goed verdragen, met 29,9% graad 3-4-toxiciteit in de durvalumab-behandelgroep en 26,1% in de placebobehandelgroep. Graad 1-2-pneumonitis of radiatiepneumonitis kwam voor bij 33,9% van de patiënten met durvalumab en bij 24,8% van de patiënten met placebo. De meest voorkomende graad 3-4-toxiciteit was een pneumonie. Dit kwam voor bij 4,4% met durvalumab

en 3,8% met placebo. Of een potentiële interactie tussen enerzijds de chemoradiatie en anderzijds de immunotherapie een rol speelt in deze significante verbetering van de progressievrije overleving dient nog verder te worden onderzocht.

## **NIEUWE COMBINATIES**

De initiële doorbraak van anti-CTLA-4-, anti-PD-1- en anti-PD-L1-antilichamen en de groeiende inzichten in de immunologische processen (van stimulatie en modulatie), alsook immuunsuppressieve mechanismen in de micro-omgeving van de tumor, hebben geleid tot een veelvoud aan nieuwe en interessante combinaties. De meerderheid van deze combinaties worden actueel getest in kleine fase 1- en -2-studies, en we beperken ons bij dit overzicht tot een paar opvallende resultaten tijdens de grote congressen. Enerzijds zijn er combinaties van immunomodulerende antilichamen met bestaande behandelingen zoals radiotherapie, chemotherapie, doelgerichte behandelingen en angiogeneseremmers. Anderzijds zijn er combinaties van de reeds geregistreerde immunomodulerende antilichamen met nieuwe immunomodulerende antilichamen. Een voorbeeld van dit laatste is de combinatie van nivolumab met varlilumab. Varlilumab is een stimulerend antilichaam gericht tegen de CD27-receptor en deze receptor speelt een belangrijke rol in de activatie van T-cellen. Biologische en klinische activiteit van varlilumab-monotherapie was reeds vastgesteld in een fase 1-studie.<sup>16</sup> In combinatie met nivolumab bleek dit eveneens veilig en werd interessante klinische activiteit gezien bij bijvoorbeeld een patiënt met een microsatelliet stabiel (MSS) coloncarcinoom (waarbij nivolumab-monotherapie in voorgaande studies inactief bleek te zijn).<sup>17</sup> Een ander voorbeeld is de combinatie van nivolumab met een anti-LAG-3-antilichaam, relatlimab. LAG-3 is een andere receptor die onder andere de T-celactiviteit remt. De combinatie van nivolumab met een anti-LAG-3-antilichaam liet in een kleinschalige studie duurzame klinische activiteit zien bij patiënten met melanoom en progressie na anti-PD-1/PD-L1-behandeling.<sup>18</sup> Andere voorbeelden van combinaties die in de toekomst verder onderzocht zullen worden zijn bijvoorbeeld nivolumab in combinatie met een anti-ICOS-antilichaam en nivolumab in combinatie met een anti-GITR-antilichaam.<sup>19,20</sup>

Daarnaast worden de immunomodulerende antilichamen gecombineerd met moleculen die ingrijpen op het metabolisme van aminozuren, en die op deze manier de micro-omgeving van de tumor beïnvloeden. Een bekend voorbeeld hiervan is indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO). IDO is een intracellulair enzym dat via tryptofaan-depletie een immuunsuppressieve omgeving creëert. Beloftevolle klinische activiteit van IDO-remmers in combinatie met anti-PD-1/

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Adjuvante behandeling met anti-PD-1-antilichaam nivolumab verbetert de progressievrije overleving bij patiënten met hoogrisicomelanoom in vergelijking met adjuvante ipilimumab.
- 2** Combinatie-immunotherapie (ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg) verbetert de overleving van patiënten met intermediair of hoogrisico- gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom in vergelijking met actuele standaardbehandeling sunitinib.
- 3** Consoliderende behandeling met anti-PD-L1-antilichaam durvalumab verbetert de progressievrije overleving van patiënten met een stadium III niet-kleincellig longcarcinoom na gelijktijdige chemoradiatie.

PD-L1-antilichamen werd gezien in kleine studies in verscheidene tumortypen. De resultaten van huidige gerandomiseerde fase 3-studies worden in de nabije toekomst verwacht. Een ander voorbeeld hiervan is een arginaseremmer.<sup>21</sup> Arginase, een enzym dat arginine kataboliseert, wordt geproduceerd door neutrofielen en myeloïde-afgeleide suppressieve cellen en heeft eveneens een remmend effect op de T-celproliferatie.

### BIOMARKERS

Ondanks het behaalde succes van de behandelingen met anti-CTLA-4- en anti-PD-1/L1-antilichamen, wordt slechts bij 20 tot 40% van de patiënten met uitgezaaide kanker een tumorrespons gezien. Het kunnen voorspellen of een patiënt al dan niet zal reageren op deze behandelingen is dan ook van essentieel belang en blijft een grote uitdaging voor de toekomst. In vroege kleinschalige studies bleek een correlatie te bestaan tussen de PD-L1-expressie op de tumor en de tumorrespons. In daaropvolgende studies werden echter tegenstrijdige resultaten vastgesteld en bleek PD-L1-expressie op zich geen ideale biomarker te zijn in de meeste tumortypen. Hoewel bijvoorbeeld bij melanoom een correlatie bestaat tussen PD-L1-expressie en respons, werd ook activiteit gezien bij patiënten met PD-L1-negatieve tumoren. Behoudens het criterium van hoge PD-L1-expressie (>50%) bij patiënten met onbehandeld gemetastaseerd longcarcinoom, waarvan gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat hierdoor een duidelijke selectie kan plaatsvinden van een groep patiënten die baat kunnen hebben bij eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab (met een responskans van 44,8%), blijft de rol van PD-L1 als voorspellende biomarker voorsnog voor patiënten met andere tumortypen onduidelijk. Dit wordt enerzijds verklaard door het dynamische en mogelijk heterogene expressiepatroon van PD-L1 op zowel tumor- als immuuncellen en anderzijds het gebrek aan standaardisatie tussen de verschillende PD-L1-expressietesten. Intensief onderzoek bracht andere potentiële voorspellende

biomarkers naar voren, zoals bijvoorbeeld aanwezigheid van CD8+ T-cellen, Batf3+ dendritische cellen, aantal mutaties in de tumor, T-celreceptorclonaliteit, microbiomgegevens, enzovoort.<sup>22</sup> Geen enkele van deze biomarkers blijkt op dit moment voorsnog voldoende robuust om te gebruiken voor de selectie van patiënten. Door integratie van meerdere van deze biomarkers en blijvend onderzoek naar nieuwe biomarkers, evenals prospectieve validatiestudies, hoopt men hier in de toekomst wel in te slagen.

### CONCLUSIE

Immunotherapie behoort op dit moment reeds tot de standaardbehandeling van meerdere tumortypen en blijft ook recent voor grote doorbraken zorgen. De succesvolle resultaten behaald in de gerandomiseerde fase 3-studies bij patiënten met niet-resectabele gemetastaseerde ziekte blijken zich nu ook te vertalen naar de adjuvante setting bij melanoom en niet-kleincellig longcarcinoom. Daarnaast werd combinatie-immunotherapie met ipilimumab en nivolumab de nieuwe standaardbehandeling bij patiënten met een intermediair en hoogrisico- gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Andere combinaties worden actueel volop getest en zullen vermoedelijk de komende jaren het behandelplan van vele tumoren opnieuw wijzigen. Dit groeiende succes versterkt evenwel de urgente noodzaak voor voorspellende biomarkers in de nabije toekomst. In het bijzonder om vooraf te kunnen bepalen welke patiënten niet zullen reageren op immunotherapie en welke patiënten combinatiebehandelingen nodig hebben. Daarnaast blijft verder onderzoek naar de ideale dosis, schema, combinatie en duur van behandeling belangrijk.

### REFERENTIES

1. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522-30.
2. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-55.

3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. LBA8\_PRAJuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CheckMate 238). *Ann Oncol* 2017;28:mdx440.048.
4. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390(10105):1853-62.
5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-56.
6. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;JCO2016721167.
7. Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J Clin Oncol* 2017;35:9504.
8. Robert C, Larkin J, Ascierto PA, et al. 1213OCharacterization of complete responses (CRs) in patients with advanced melanoma (MEL) who received the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI), NIVO or IPI alone. *Ann Oncol* 2017;28:mdx377.
9. Jansen Y, Rozeman EA, Foppen MG, et al. Real life outcome of advanced melanoma patients who discontinue pembrolizumab (PEMBRO) in the absence of disease progression. *J Clin Oncol* 2017;35:9539.
10. Tawbi HA-H, Forsyth PAJ, Algazi AP, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol* 2017;35:9507.
11. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 2017;35:9508.
12. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, et al. LBA5CheckMate 214: efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol* 2017;28:mdx440.029.
13. Choueiri TK, Larkin JMG, Oya M, et al. First-line avelumab + axitinib therapy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): results from a phase Ib trial. *J Clin Oncol* 2017;35:4504.
14. Atkins MB, McDermott DF, Powles T, et al. IMmotion150: a phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun). *J Clin Oncol* 2017;35:4505.
15. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-29.
16. Burris HA, Infante JR, Ansell SM, et al. Safety and activity of varilumab, a novel and first-in-class agonist anti-CD27 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2017;35:2028-36.
17. Sanborn RE, Pishvaian MJ, Kluger HM, et al. Clinical results with combination of anti-CD27 agonist antibody, varilumab, with anti-PD1 antibody nivolumab in advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 2017;35:3007.
18. Ascierto PA, Melero I, Bhatia S, et al. Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:9520.
19. Burris HA, Callahan MK, Tolcher AW, et al. Phase 1 safety of ICOS agonist antibody JTX-2011 alone and with nivolumab (nivo) in advanced solid tumors; predicted vs observed pharmacokinetics (PK) in ICONIC. *J Clin Oncol* 2017;35:3033.
20. Siu LL, Steeghs N, Meniawy T, et al. Preliminary results of a phase I/IIa study of BMS-986156 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related gene [GITR] agonist), alone and in combination with nivolumab in pts with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2017;35:104.
21. Papadopoulos KP, Tsai FY-C, Bauer TM, et al. CX-1158-101: a first-in-human phase 1 study of CB-1158, a small molecule inhibitor of arginase, as monotherapy and in combination with an anti-PD-1 checkpoint inhibitor in patients (pts) with solid tumors. *J Clin Oncol* 2017;35:3005.
22. Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H, et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:655-68.

ONTVANGEN 9 NOVEMBER 2017, GEACCEPTTEERD 30 NOVEMBER 2017.