

### **Dokazano klinično delovanje zdravila *Imfinzi* v prvi liniji zdravljenja bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IV v klinični raziskavi faze III MYSTIC**

*Prvi podatki raziskave faze III so pri bolnikih pokazali povezavo med visoko vrednostjo TMB (obremenitev tumorja z mutacijami, ang. tumor mutational burden) in podaljšanim celokupnim preživetjem pri zdravljenju z imunoterapijo.*

13. december 2018

Družba AstraZeneca in njen globalni oddelek za raziskave in razvoj bioloških zdravil MedImmune, sta predstavila podatke o celokupnem preživetju in preživetju brez napredovanja bolezni iz raziskave faze III MYSTIC na kongresu Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) o imunoonkologiji 2018 v Ženevi, v Švici. V raziskavi MYSTIC so preučevali monoterapijo z zdravilom *Imfinzi* (durvalumabom) in kombinacijo zdravila *Imfinzi* s tremelimumabom (protitelesom proti CTLA-4) v primerjavi s standardnim zdravljenjem s kemoterapijo na osnovi platine pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC) v stadiju IV (z razsejano boleznijo), ki predhodno niso bili zdravljeni.<sup>1</sup>

Rezultati so pokazali klinično učinkovitost zdravila *Imfinzi*, kot monoterapije ob razmerju ogroženosti (ROG) za celokupno preživetje 0,76 (97,54%; IZ 0,564-1,019; nominalna vrednost  $p = 0,036$ ) v populaciji bolnikov, vključenih v primarno analizo, ki so imeli tumorje z izraženim PD-L1 na 25 % ali več rakavih celic, vendar ta rezultat ni dosegel statistične značilnosti. Po dveletnem sledenju bolnikov je bilo celokupno preživetje ob monoterapiji z zdravilom *Imfinzi* 38,3 %, ob standardnem zdravljenju pa 22,7 %. To razliko so opazili kljub temu, da je 39,5 % bolnikov iz skupine s standardnim zdravljenjem po kemoterapiji prejelo še imunoterapijo. S kombinacijo zdravila *Imfinzi* in tremelimumaba niso dosegli primarnih ciljev raziskave glede preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja. Povzetek teh rezultatov je prikazan spodaj.

## Povzetek primarnih ciljev raziskave

	<b>Durvalumab (163 bolnikov)</b>	<b>Kemoterapija (162 bolnikov)</b>
<b>Celokupno preživetje (primarni cilj raziskave) pri izraženosti PD-L1 <math>\geq</math> 25 %<sup>i</sup></b>		
Število (%) umrlih	108 (66,3 %)	128 (79,0 %)
Razmerje ogroženosti (97,54 % IZ) <sup>ii,iii</sup>	0,76 (0,564-1,019)	
Vrednost p <sup>ii,iv</sup>	0,036	
Mediana v mesecih (95 % IZ)	16,3 (12,2-20,8)	12,9 (10,5-15,0)
24-mesečno celokupno preživetje	38,3 %	22,7 %
	<b>Durvalumab + tremelimumab (163 bolnikov)</b>	<b>Kemoterapija (162 bolnikov)</b>
<b>Celokupno preživetje (primarni cilj raziskave) pri izraženosti PD-L1 <math>\geq</math> 25 %<sup>i</sup></b>		
Število (%) bolnikov z dogodkom	113 (69,3 %)	128 (79,0 %)
Razmerje ogroženosti (98,77 % IZ) <sup>ii,iii</sup>	0,85 (0,611-1,173)	
Vrednost p <sup>ii,iv</sup>	0,202	
Mediana v mesecih (95 % IZ)	11,9 (9,0-17,7)	12,9 (10,5-15,0)
24-mesečno celokupno preživetje	35,4 %	22,7 %
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (primarni cilj raziskave) pri izraženosti PD-L1 <math>\geq</math> 25 %<sup>i</sup></b>		
Število (%) bolnikov z dogodkom	118 (72,4 %)	112 (69,1 %)
Razmerje ogroženosti (99,5 % IZ) <sup>ii,iii</sup>	1,05 (0,722-1,534)	
Vrednost p	0,705	
Mediana v mesecih (95 % IZ)	3,9 (2,8-5,0)	5,4 (4,6-5,8)
12-mesečno preživetje brez napredovanja bolezni	25,8 %	14,3 %

<sup>i</sup>Datuma zaključka zbiranja podatkov sta bila 4. oktober 2018 (za celokupno preživetje in varnost) in 1. junij 2017 (za preživetje brez napredovanja bolezni).

<sup>ii</sup>Stratificirano glede na histološki izvid.

<sup>iii</sup>Interval zaupanja, prilagojen za vmesno analizo.

<sup>iv</sup>Merili sta statistično značilnost ob končni analizi celokupnega preživetja sta bili vrednost p  $\leq$  0,0246 za durvalumab proti kemoterapiji in vrednost p  $\leq$  0,0123 za durvalumab + tremelimumab proti kemoterapiji (z uporabo funkcije Lan DeMets).

## Raziskovalna analiza z uporabo novega biomarkerja

Vnaprej določena raziskovalna analiza obremenitve tumorja z mutacijami, določenimi v krvi (bTMB), je pokazala, da je bila visoka vrednost bTMB, definirana kot  $\geq 16$  mutacij na megabazo, povezana z boljšim celokupnim preživetjem pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom *Imfinzi* v obliki monoterapije, in pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila *Imfinzi* in tremelimumaba. Pri bolnikih z visoko vrednostjo bTMB je kombinirano zdravljenje v primerjavi s standardnim zmanjšalo tveganje za smrt za 38 % (ROG 0,62; IZ 0,451-0,855), pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo, pa je bilo glede na standardno zdravljenje ROG za celokupno preživetje 0,80 (IZ 0,588-1,077). Ti preliminarni podatki temeljijo na 809 vzorcih, ki predstavljajo 72,4 % bolnikov. Za analizo so uporabili oceno TMB, pridobljeno na osnovi vzorcev plazme s pomočjo minimalno invazivnega diagnostičnega testa podjetja Guardant Health, ki ga je ameriška Agencija za hrano in zdravila nedavno priznala kot prebojno metodo za uporabo pri bolnikih z NSCLC.<sup>2</sup> Dodatne analize bTMB bodo predstavljene na prihodnjih strokovnih srečanjih.

Hesham Abdullah, vodja področja imuno-onkologije globalnega razvoja zdravil v družbi AstraZeneca, je dejal: »Z veseljem bomo še naprej sledili znanosti, da bi v celoti razumeli tako PD-L1 kot TMB v vlogi biomarkerjev za pomoč pri izbiri bolnikov, ki bi lahko imeli koristi od naših imuno-onkoloških zdravil. Spodbudno je, da je učinkovitost monoterapije z zdravilom *Imfinzi* skladna z razredom zdravil, usmerjenih proti PD-1, pri predhodno nezdravljenih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IV. Povezava med visoko vrednostjo bTMB in odzivom na imunoterapijo, ki smo jo opazili v tej raziskovalni analizi, zahteva nadaljnje raziskave.«

Naiyer A. Rizvi, dr. med., glavni raziskovalec v raziskavi MYSTIC, je dejal: »Obetavno je videti, da bolniki z visokimi vrednostmi TMB in razsejano boleznijo, ki predstavljajo približno 40 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, lahko s kombinirano imunoterapijo živijo dlje. Ti zgodnji podatki poudarjajo potrebo po boljšem razumevanju značilnosti, specifičnih za tumor, da bi dosegli optimalno učinkovitost imunoterapije in se boriti proti raku. Veselim se naših nadaljnjih analiz podatkov o TMB iz raziskave MYSTIC.«

Profila varnosti in prenašanja zdravila *Imfinzi* in kombinacije zdravila *Imfinzi* s tremelimumabom sta bila v raziskavi MYSTIC skladna s prejšnjimi izkušnjami. O neželenih učinkih stopnje 3 ali 4 so poročali pri 40,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo *Imfinzi*, 47,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravila *Imfinzi* in tremelimumaba, ter 46,0 % bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo. Zaradi z zdravljenjem povezanih neželenih dogodkov je zdravljenje prekinilo 5,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo *Imfinzi*, 13,2 % bolnikov, ki so prejemale kombinacijo, in 9,4 % bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo.

Zdravilo *Imfinzi* je na osnovi raziskave faze III PACIFIC odobreno za zdravljenje neoperabilnega NSCLC v stadiju III v več kot 40 državah, vključno z ZDA, EU in Japonsko.<sup>3-8</sup> Zdravilo *Imfinzi* trenutno preskušajo v mnogih raziskavah faze III pri bolnikih z NSCLC v stadiju IV.<sup>8,9</sup>

**Raziskave faze III na področju imunoonkologije v prvi liniji zdravljenja NSCLC v stadiju IV<sup>8,9</sup>**

<b>PEARL</b>	standardna kemoterapija proti monoterapiji z durvalumabom
<b>NEPTUNE</b>	standardna kemoterapija proti kombinaciji durvalumab + tremelimumab
<b>POSEIDON</b>	standardna kemoterapija proti kombinaciji standardno zdravljenje + durvalumab ali standardno zdravljenje + durvalumab + tremelimumab

**KONEC****OPOMBE ZA UREDNIKE****O raziskavi MYSTIC**

MYSTIC je randomizirana, odprta, multicentrična, globalna raziskava faze III zdravila *Imfinzi* (durvalumaba) kot monoterapije in zdravila *Imfinzi* v kombinaciji s tremelimumabom v primerjavi s standardnim zdravljenjem s kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim (v stadiju IV) nedrobnoceličnim rakom pljuč z nemutiranim tipom receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) in anaplastične limfomske kinase (ALK).<sup>1</sup>

Raziskava je potekala v 167 središčih v 17 državah, vključno z ZDA, Kanado, Evropo, Rusijo, Avstralijo in deli Azije, vključno z Japonsko, Korejo, Tajsko, Tajvanom in Vietnamom. Glavni opazovani dogodki so bili preživetje brez napredovanja bolezni za kombinirano zdravljenje ter celokupno preživetje za monoterapijo in kombinirano zdravljenje.<sup>1</sup>

**O zdravilu *Imfinzi***

*Imfinzi* (durvalumab) je človeško monoklonsko protitelo, ki se veže na PD-L1 ter blokira interakcijo PD-L1 s PD-1 in CD-80 ter s tem zavira procese v tumorju, da bi se izognil imunskemu sistemu, in sprosti zavoro imunskega odziva.<sup>3, 10-13</sup>

Zdravilo *Imfinzi* je na osnovi raziskave faze III PACIFIC odobreno za zdravljenje neoperabilnega NSCLC v stadiju III v več kot 40 državah, vključno z ZDA, EU in Japonsko.<sup>3-8</sup> Zdravilo *Imfinzi* je odobreno tudi za zdravljenje predhodno zdravljenih bolnikov z napredovalim rakom sečnega mehurja v ZDA, Kanadi, Braziliji, Izraelu, Indiji, Združenih arabskih emiratih, Avstraliji in Hong Kongu.<sup>8, 9</sup>

V obširnem razvojnem programu potekajo tudi raziskave z zdravilom *Imfinzi* kot monoterapijo ter v kombinaciji s tremelimumabom, monoklonskim protitelesom proti CTLA-4 in potencialnim novim zdravilom, v zdravljenju bolnikov z NSCLC, drobnoceličnim rakom pljuč (SCLC), rakom sečnega mehurja, rakom glave in vratu ali drugimi solidnimi tumorji.<sup>8, 9</sup>

**O tremelimumabu**

Tremelimumab je človeško monoklonsko protitelo in potencialno novo zdravilo, usmerjeno proti aktivnosti citotoksičnega z limfociti T povezanega proteina 4 (CTLA-4). Tremelimumab blokira aktivnost CTLA-4, to pa prispeva k aktivaciji celic T in spodbudi imunski odziv proti raku.<sup>14</sup> Tremelimumab preučujejo v kliničnem programu v kombinaciji z zdravilom *Imfinzi* pri NSCLC, SCLC, raku sečnega mehurja, raku glave in vratu, raku jeter ter krvnih rakih.<sup>8, 9</sup>

## O NSCLC v stadiju IV

Rak pljuč je vodilni vzrok smrti zaradi raka tako pri moških kot pri ženskah in je odgovoren za približno petino vseh smrtnih primerov zaradi raka: več kot raki dojk, prostate ter debelega črevesa in danke skupaj.<sup>15</sup> Raka pljuč na splošno delimo na NSCLC in SCLC, 80-85 % primerov je razvrščenih v skupino NSCLC.<sup>16</sup> Stadij IV je najbolj napredovala oblika pljučnega raka in se pogosto imenuje razsejana bolezen. Približno 85 % bolnikov v stadiju IV dobi diagnozo potem, ko se je tumor razširil zunaj pljuč.<sup>17</sup> Za te bolnike je napoved še posebej slaba, saj bo le eden od desetih živ pet let po postavitvi diagnoze.<sup>18</sup>

## O družbi AstraZeneca na področju pljučnega raka

Družba AstraZeneca ima obsežen nabor odobrenih in potencialnih novih zdravil v pozni fazi kliničnega razvoja za zdravljenje različnih oblik pljučnega raka v različnih stadijih bolezni in redih zdravljenja.<sup>8,9</sup> Prizadevamo si, da bi poskrbeli za neizpolnjene potrebe bolnikov s tumorji z mutacijami EGFR kot genetskim gonilom bolezni, ki se pojavijo pri 10-15 % bolnikov z NSCLC v ZDA in EU ter 30-40 % bolnikov z NSCLC v Aziji, in sicer z našima odobrenima zdraviloma *Iressa* in *Tagrisso* ter potekajočimi raziskavami 3. faze FLAURA, ADAURA in LAURA.<sup>8,9,19-21</sup>

Naš obširen program imunoonkologije v pozni fazi se osredotoča na bolnike z rakom pljuč brez znane genetske mutacije, ki predstavljajo do polovico vseh bolnikov z rakom pljuč.<sup>22</sup> Zdravilo *Imfinzi*, protitelo proti PD-L1, je v razvoju kot monoterapija (v raziskavah faze III ADJUVANT BR.31, PACIFIC-2, PACIFIC-5, MYSTIC in PEARL) ter v kombinaciji s tremelimumabom in/ali kemoterapijo (v raziskavah faze III MYSTIC, NEPTUNE, POSEIDON, ADRIATIC in CASPIAN).<sup>8,9</sup>

## O pristopu družbe AstraZeneca k imunoonkologiji

Imunoonkologija (IO) je terapevtski pristop, zasnovan tako, da spodbuja telesni imunski sistem k napadu tumorjev.<sup>23</sup> V družbi AstraZeneca in naši enoti za raziskave in razvoj bioloških zdravil, MedImmune, nabor zdravil s področja IO temelji na imunoterapiji, ki deluje tako, da premaga zavoro imunskega odziva proti tumorju.<sup>8,9</sup> Verjamemo, da zdravila, ki temeljijo na IO, ponujajo možnost zdravljenja raka, ki bo spremenilo življenje večine bolnikov.

Imamo celovit program kliničnih raziskav, ki vključuje zdravilo *Imfinzi* (usmerjeno proti PD-L1) kot monoterapijo in v kombinaciji s tremelimumabom (usmerjenim proti CTLA-4) pri več vrstah tumorjev in stadijev bolezni ter v različnih redih zdravljenja ob uporabi biološkega označevalca PD-L1 za pomoč pri odločitvi o najboljšem možnem načinu zdravljenja za bolnika. Poleg tega možnost kombiniranja našega nabora zdravil s področja IO z malimi tarčnimi molekulami iz našega nabora onkoloških zdravil in nabora zdravil naših raziskovalnih partnerjev lahko privede do novih možnosti zdravljenja številnih tumorjev.<sup>8,9</sup>

## O družbi AstraZeneca na področju onkologije

Družba AstraZeneca gradi na bogati dediščini na področju onkologije in ponuja hitro rastoči nabor novih zdravil, ki lahko spremenijo bolnikom življenje, družbi pa prihodnost. Z najmanj šestimi novimi zdravili, ki naj bi prišla na trg med letoma 2014 in 2020, in širokim naborom malih molekul in bioloških zdravil v razvoju smo zavezani k napredovanju onkologije kot gonilu rasti družbe AstraZeneca, z osredotočenostjo na raka pljuč, jajčnikov, dojk in krvnega raka.<sup>8,9</sup> Poleg uporabe svojih osnovnih zmogljivosti aktivno iščemo inovativna partnerstva in naložbe,

ki pospešujejo uresničevanje naše strategije, kot je na primer naložba v družbo Acerta Pharma v hematologiji.

S koriščenjem moči štirih znanstvenih platform - imunoonkologije, gonilnih dejavnikov in odpornosti tumorjev, odziva na poškodbo DNK ter konjugatov protitelesa z zdravilom - in zagovarjanjem razvoja kombinacij po meri posameznika ima družba AstraZeneca vizijo, da ponovno definira zdravljenje raka in nekega dne odpravi raka kot vzrok smrti.

## O enoti MedImmune

MedImmune je globalna enota za raziskave in razvoj bioloških zdravil družbe AstraZeneca, inovativna biofarmacevtska poslovna enota, usmerjena v odkrivanje, razvoj in trženje malih molekul in bioloških zdravil na recept. MedImmune opravlja pionirsko delo na področju inovativnih raziskav in odkrivanja novih poti na področjih onkologije, bolezni dihal, srčno-žilnih, ledvičnih in presnovnih bolezni ter nalezljivih bolezni in cepiv. MedImmune ima svoj sedež v mestu Gaithersburg v zvezni državi ZDA Maryland, kjer se nahaja eden od treh globalnih centrov za raziskave in razvoj družbe AstraZeneca, dodatna centra sta v Cambridgeu v ZK in Mountain View v Kaliforniji. Prosimo, da za več podatkov obiščete spletno stran [www.medimmune.com](http://www.medimmune.com).

## O družbi AstraZeneca

AstraZeneca je globalna, v znanost usmerjena biofarmacevtska družba, osredotočena na odkrivanje, razvoj in trženje zdravil na recept, predvsem za zdravljenje bolezni na treh terapevtskih področjih, to so: onkologija, srčno-žilne, ledvične in presnovne bolezni ter bolezni dihal. Družba AstraZeneca deluje v več kot 100 državah in njena inovativna zdravila uporabljajo milijoni bolnikov po vsem svetu. Za več podatkov, prosimo, obiščite spletno stran [www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com) in nam sledite na Twitterju: @AstraZeneca.

## Odnosi z mediji

Karen Birmingham	ZK/Global	+44 203 749 5634
Rob Skelding	ZK/Global	+44 203 749 5821
Matt Kent	ZK/Global	+44 203 749 5906
Gonzalo Viña	ZK/Global	+44 203 749 5916
Jennifer Hursit	ZK/Global	+44 20 3749 5762
Jacob Lund	Švedska	+46 8 553 260 20
Michele Meixell	ZDA	+1 302 885 2677

## Reference

1. NIH. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials. AstraZeneca. 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). NCT02453282. (2018) Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453282>. Accessed December 2018.
2. Guardant Health. Guardant Health Partners with AstraZeneca to Develop Blood-Based Companion Diagnostic Tests for *Tagrisso* and *Imfinzi*. Available at: <http://investors.guardanthealth.com/press-releases>. Accessed December 2018.
3. US Food and Drug Administration. IMFINZI™ (durvalumab) Prescribing Information. Available at <https://www.azpicentral.com/imfinzi/imfinzi.pdf>. Accessed December 2018.
4. European Medicines Agency. IMFINZI™ (durvalumab) SmPC. Available at [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_en.pdf). Accessed December 2018.
5. AstraZeneca PLC. Imfinzi approved in Japan for unresectable Stage III non-small cell lung cancer. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/imfinzi-approved-in-japan-for-unresectable-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer-02072018.html>. Accessed December.
6. MoneyControl. AstraZeneca gets marketing permission for cancer drug in India. Available at: <https://www.moneycontrol.com/news/business/astrazeneca-gets-marketing-permission-for-cancer-drug-in-india-2618931.html>. Accessed December 2018.
7. AstraZeneca PLC. First and Only Immuno-Oncology Treatment, Imfinzi® (durvalumab), for Stage III, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer Now Approved in Canada. Available at: <https://www.astrazeneca.ca/en/media/press-releases/2018/first-and-only-immuno-oncology-treatment-imfinzi---durvalumab--.html>. Accessed December 2018.
8. AstraZeneca PLC. Year-to-date and Q3 2018 results. Available at: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/Q3/Year-To-Date\\_and\\_Q3\\_2018\\_Results\\_Presentation.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/Q3/Year-To-Date_and_Q3_2018_Results_Presentation.pdf). Accessed December 2018.
9. AstraZeneca PLC. Clinical trials appendix Q3 2018 results update. Available at [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/Q3/Year-To-Date\\_and\\_Q3\\_2018\\_Clinical\\_Trials\\_appendix.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/Q3/Year-To-Date_and_Q3_2018_Clinical_Trials_appendix.pdf). Accessed December 2018.
10. Stewart R, et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer ImmunolRes*; 2015. Published OnlineFirst May 5, 2015; doi: 10.1158/2326-6066.
11. Patel S P and Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *MolCancer Ther*; 14(4) April 2015:847-856.
12. Haile S et al. Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated T Cell Suppression Is Overcome by Coexpression of CD80. *J Immunol*2011; 186: 6822-6829.
13. Haile S et al. Soluble CD80 Restores T Cell Activation and Overcomes Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated Immune Suppression. *J Immunol*2013; 191: 2829-2836.
14. NIH. National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary. Tremelimumab. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/tremelimumab>. Accessed December 2018.
15. World Health Organization. International Association of Cancer Registries. Globocan 2018 Fact Sheet. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Accessed December 2018.
16. LUNgevityFoundation. Types of Lung Cancer. <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer>. Accessed December 2018.
17. Ridge C, et al. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30:93-98.
18. Global Lung Cancer Coalition. Lung Cancer Facts <http://www.lungcancercoalition.org/lung-cancer-facts.html>. Accessed December 2018.

19. Szumera-Ciećkiewicz A, et al. EGFR Mutation Testing on Cytological and Histological Samples in Non-Small Cell Lung Cancer: a Polish, Single Institution Study and Systematic Review of European Incidence. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6;2800-12.
20. Keedy VL, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Testing for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Considering First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29;2121-27.
21. Ellison G, et al. EGFR Mutation Testing in Lung Cancer: a Review of Available Methods and Their Use for Analysis of Tumour Tissue and Cytology Samples. *J Clin Pathol*. 2013;66;79-89.
22. Korpanty G, et al. Biomarkers that currently affect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Frontiers in Oncology*. 2014(4).
23. Dimberu, P.M., & Leonhardt, R.M. (2011). Cancer Immunotherapy Takes a Multi-Faceted Approach to Kick the Immune System into Gear. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4),371–380. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238317/>. Accessed December 2018.