

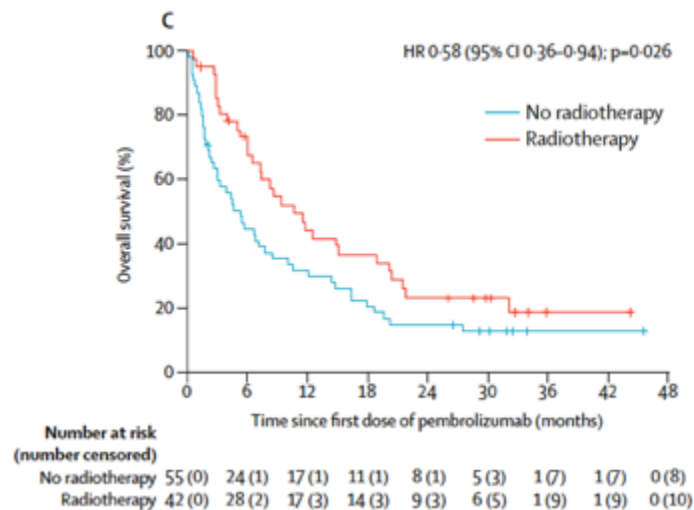
# Immuncheckpointblockade +/- SBRT beim metastasierten NSCLC

Ergebnisse einer randomisierten Phase II Studie  
„PEMBRO-RT“  
(Theelen *et al.*, JAMA Oncol 2019)

Alexander Fabian, David Krug  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel  
(Direktor: Prof. Dr. J. Dunst)

## Immuncheckpointblockade beim NSCLC:

- Zulassung von Durvalumab als Erhaltungstherapie nach simultaner, platin-basierter Radiochemotherapie im Stadium III (PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ )
- Mittlerweile x zugelassene Substanzen im Stadium IV in unterschiedlichen Settings (first line vs. second line) und Kombinationen (Monotherapie, Kombinationstherapie mit Taxan oder Carboplatin/Pemetrexed) je nach PD-L1-Status

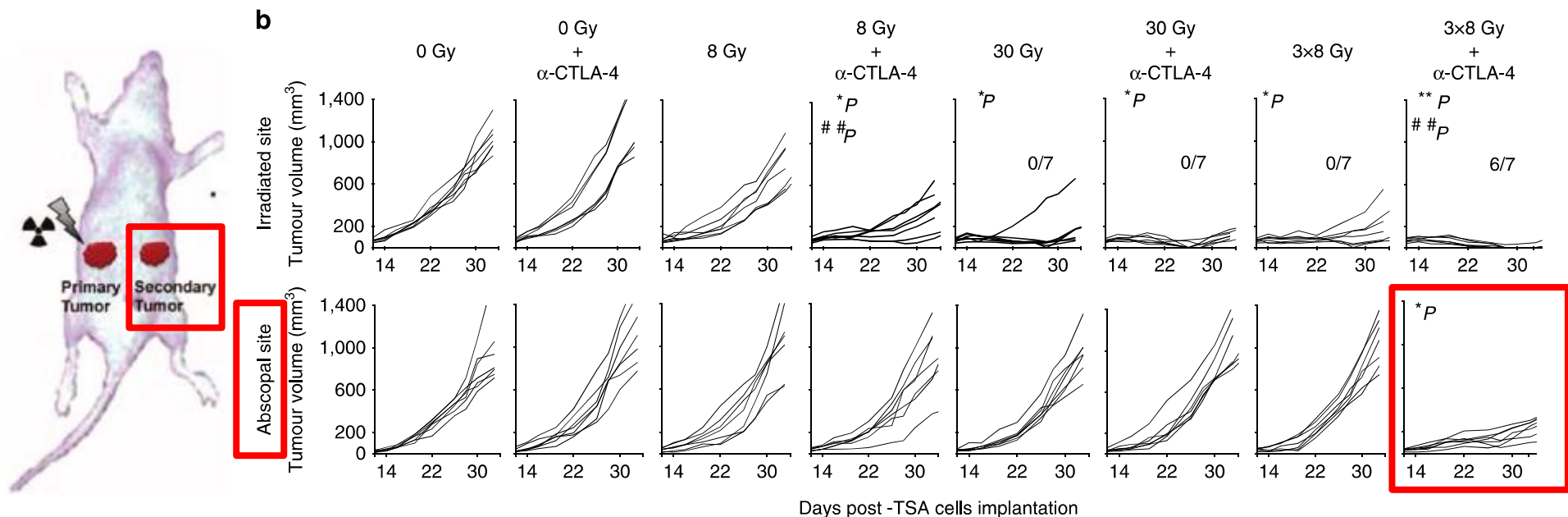


## Shaverdian et al. 2017:

- Retrospektive Analyse der KEYNOTE-001-Studie
- 98 NSCLC-Pat. im Stadium IV, Behandlung mit Pembrolizumab
- Analyse hinsichtlich stattgehabter RT in der Anamnese (median 9,5 Monate vor Immuntherapie)
- Signifikant besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben bei Pat., die eine Bestrahlung in der Anamnese hatten

## Präklinische Daten (Vanpouille-Pox, ..., Formenti, Demaria Nat Comm 2017):

- Testung der Kombination von CTLA-4-Blockade und Bestrahlung im Mausmodell
- Subkutane Implantation von Tumoren an beiden Flanken
- Untersuchung lokaler und abskopaler Effekte durch Bestrahlung nur von einem der beiden Tumore sowie Gabe eines anti-CTLA-4-Antikörpers



## Schlussfolgerung:

- Synergie von anti-CTLA-4 und Bestrahlung
- Lokale Effekte der Radiotherapie weitgehend unabhängig vom der Fraktionierung
- Induktion abskopaler Effekte nur durch Kombination anti-CTLA-4 und 3x8 Gy!

? Kann durch eine zusätzliche Bestrahlung eine Verbesserung der Ansprechraten auf Immuncheckpointblockade erreicht werden?



**PEMBRO-RT Studie**  
Theelen et. al JAMA Oncol 2019

# Originalarbeit

# Kommentar im selben Heft

Research

JAMA Oncology | Original Investigation

## Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial

Willemijn S. M. E. Theelen, MD; Helke M. U. Peulen, MD, PhD; Ferry Lalezari, MD; Vincent van der Noort, PhD; Jeltje F. de Vries, PhD; Joachim G. J. V. Aerts, MD, PhD; Daphne W. Dumoulin, MD; Idris Bahce, MD, PhD; Anna-Larissa N. Niemeijer, MD; Adrianus J. de Langen, MD, PhD; Kim Monkhorst, MD, PhD; Paul Baas, MD, PhD

**IMPORTANCE** Many patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving immunotherapy show primary resistance. High-dose radiotherapy can lead to increased tumor antigen release, improved antigen presentation, and T-cell infiltration. This radiotherapy may enhance the effects of checkpoint inhibition.

**OBJECTIVE** To assess whether stereotactic body radiotherapy on a single tumor site preceding pembrolizumab treatment enhances tumor response in patients with metastatic NSCLC.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Multicenter, randomized phase 2 study (PEMBRO-RT) of 92 patients with advanced NSCLC enrolled between July 1, 2015, and March 31, 2018, regardless of programmed death-ligand 1 (PD-L1) status. Data analysis was of the intention-to-treat population.

**INTERVENTIONS** Pembrolizumab (200 mg/kg every 3 weeks) either alone (control arm) or

[Invited Commentary](#)  
[Supplemental content](#)

Radiotherapy and Immunotherapy—Shining Further Together

Invited Commentary

Invited Commentary

## Radiotherapy and Immunotherapy—Shining Further Together

Joshua Walker, MD, PhD; Billy W. Loo Jr, MD, PhD

*How far that little candle throws its beams!*

William Shakespeare, *The Merchant of Venice*

**Major advances** in the planning and delivery of high-dose radiotherapy have emerged in the past 2 decades, including the development of stereotactic ablative radiotherapy (SABR).

Stereotactic ablative radiotherapy permits the safe delivery of ablative radiotherapy doses to small-volume targets in sites as diverse as the lung, liver, brain, and other organs. It is now widely accepted as an effective alternative primary therapy for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients who are suboptimal candidates for surgical resection. The past decade also has seen the advent of modern immunotherapy and the beginning of another revolution in oncology. Initial successes in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma with blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and

(ORR) to PD-1 blockade at 12 weeks. Although the outcome in the experimental arm did not meet the prespecified end point of a 2.5-fold higher ORR, combination RT-IO did result in a non-significant doubling of ORR (17.5 vs 36.1 months;  $P = .07$ ) and a significant increase in the disease control rate (40% vs 64%;  $P = .04$ ) at 12 weeks. Intriguingly, when analysis was limited to patients with tumors expressing less than 1% PD-L1 as measured by histology, there was a significant OS advantage in the arm receiving combination therapy (HR, 0.49;  $P = .03$ ).

The study by Bauml et al<sup>3</sup> is a phase 2 trial in 45 patients with a mix of metachronous and synchronous oligometastatic NSCLC (up to 4 metastatic sites) who were treated with adjuvant pembrolizumab for 4 to 12 weeks after prior comprehensive locally ablative therapy consisting of radiotherapy, chemoradiotherapy, surgery, or radiofrequency ablation. Most patients received ablative radiotherapy as part of their prior therapy. The authors hypothesized that adjuvant immunotherapy would increase PFS compared with a historical 6.6-months PFS after radical local therapy alone for oligometastatic NSCLC.

**JAMA Oncol**  
Published online July 11, 2019

Multizentrisch (Niederlande), Phase II, randomisiert, open-label

✓ Metastasiertes NSCLC, Progress nach first line-Therapie, keine Immuntherapie erhalten, ECOG 0-1, mindestens zwei Läsionen

40 Patienten



Randomisierung



38 Patienten

Pembrolizumab



SBRT einer Metastase  
(3x8 Gy), gefolgt von  
Pembrolizumab  
(≤ 7 d nach RT)



Primär: overall response rate (CR + PR nach 12 Wochen)  
? Sekundär: PFS, OS, Toxizität, Disease control rate nach 12 Wochen

## Ansprechraten

Table. Response to Treatment

Response	Experimental Arm, No./Total No. (%) (n = 36) <sup>a</sup>	Control Arm, No./Total No. (%) (n = 40) <sup>b</sup>
Best overall response, No.		
Complete response	3	1
Partial response	14	8
Stable disease	9	10
Progressive disease	10	21
Objective response rate at 12 wk		
Overall <sup>c</sup>	13/36 (36)	7/40 (18)
PD-L1 TPS, %		
0	4/18 (22)	1/25 (4)
1-49	3/8 (38)	3/8 (38)
≥50	6/10 (60)	3/5 (60)
Disease control rate at 12 wk <sup>d</sup>		
	23/36 (64)	16/40 (40)

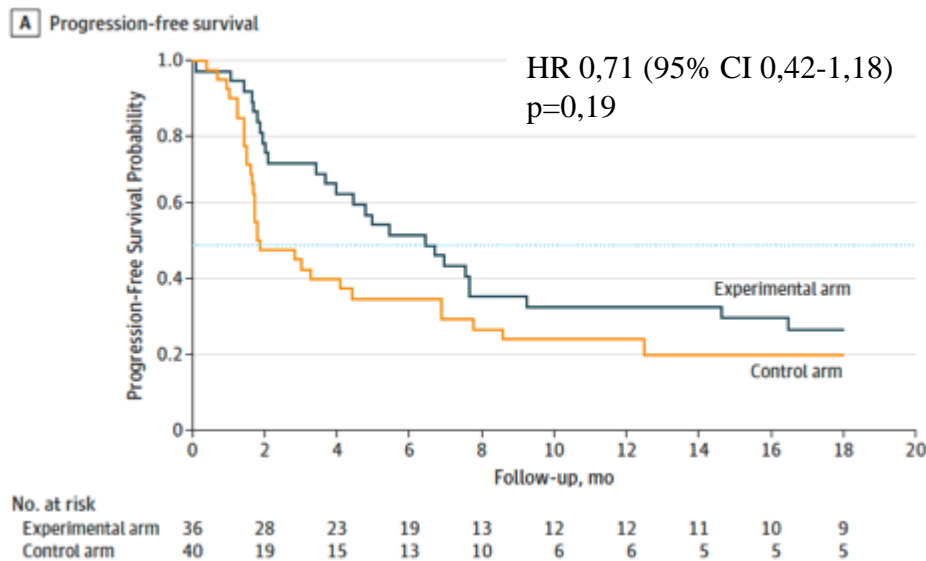
<sup>c</sup>P = .07. (ORR = CR + PR)

<sup>d</sup>P = .04. (DCR = CR + PR + SD)

- Primärer Endpunkt wurde trotz numerisch höherer Ansprechrate verfehlt
- Vorteil v.a. bei Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren
- Signifikant verbesserte DCR nach 12 Wochen

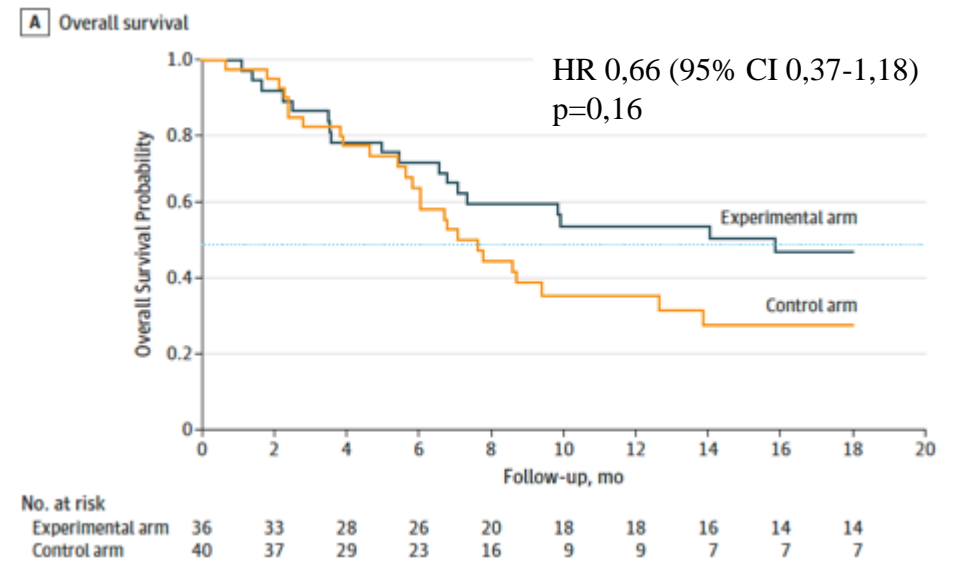
## Gesamtkollektiv

## Progressions-freies Überleben



Medianes PFS 6,6 vs. 1,9 Monate

## Gesamtüberleben



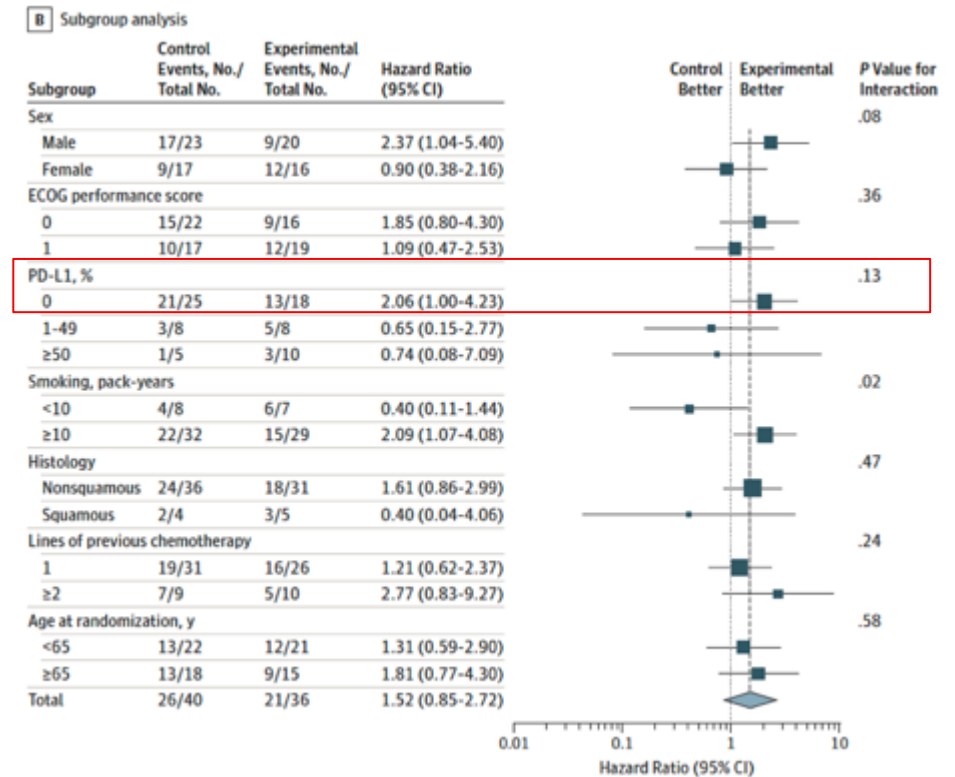
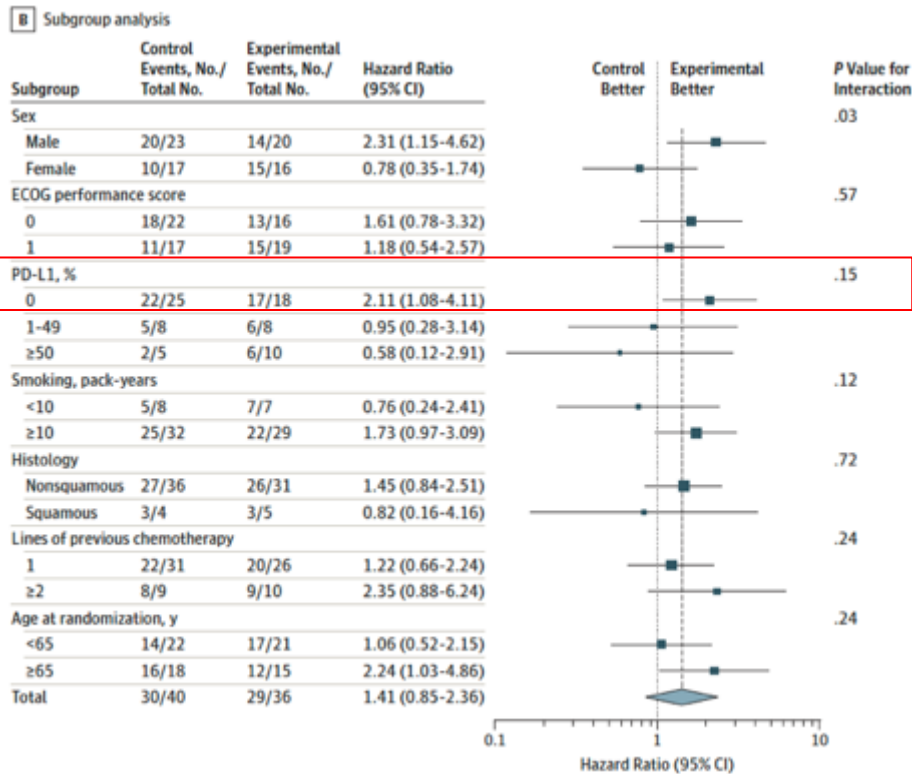
Medianes OS 15,9 vs. 7,6 Monate



## Subgruppenanalysen

### Progressions-freies Überleben

### Gesamtüberleben



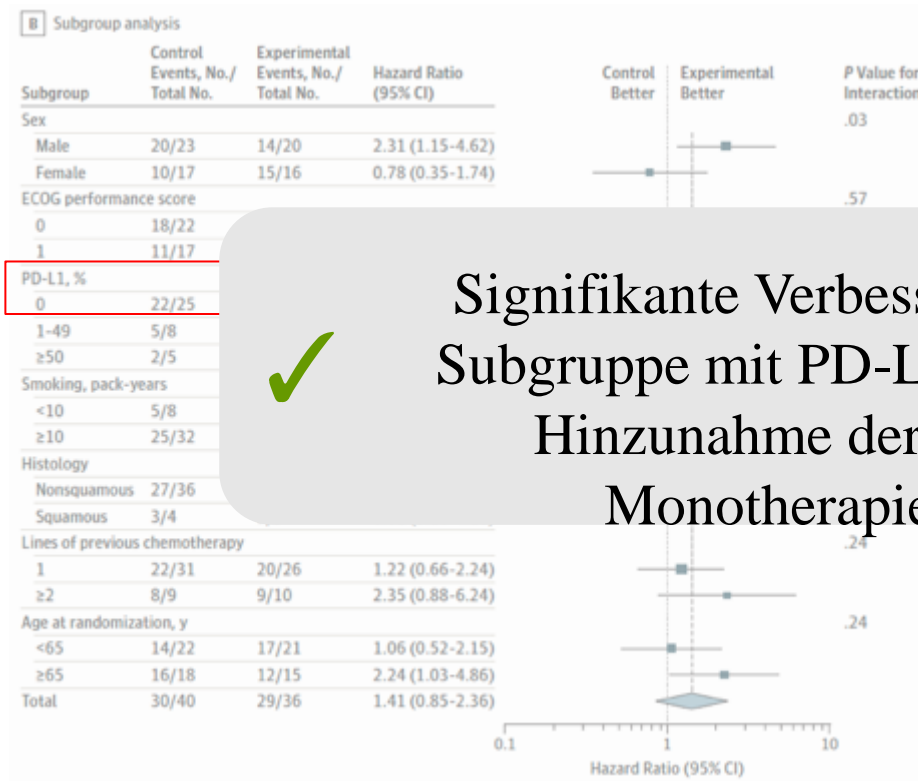
Pat. mit PD-L1-neg. Tumoren:  
signifikant verbessertes PFS (HR 0,49; p = 0,03)

Patienten mit PD-L1-neg. Tumoren:  
signifikant verbessertes OS (HR 0,48; p = 0,046)

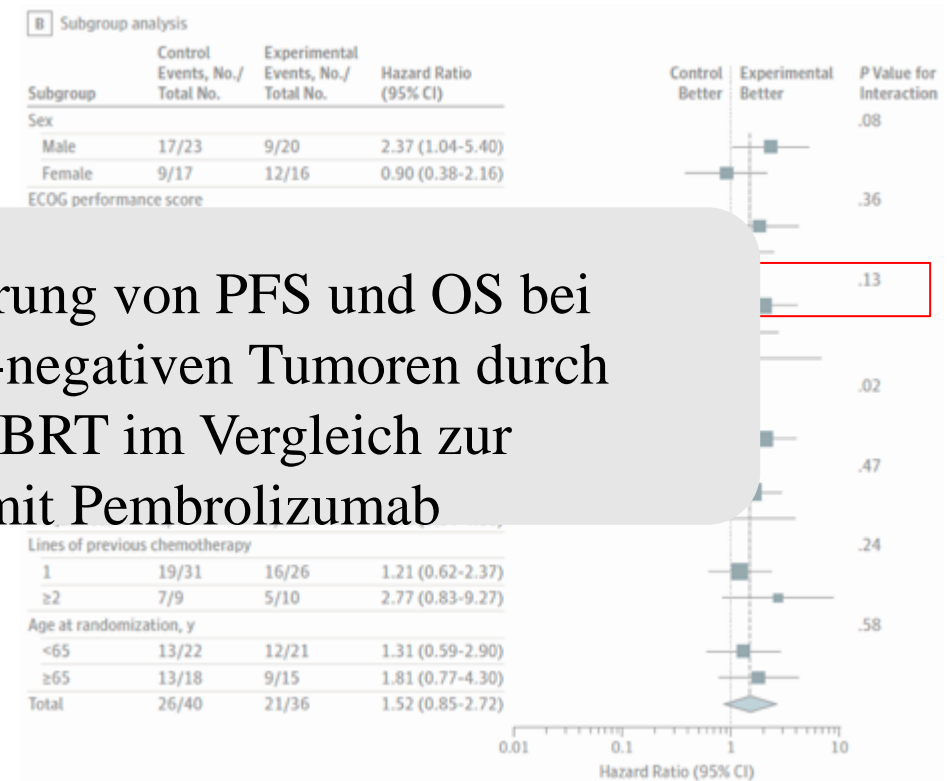
## Subgruppenanalysen

## Progressions-freies Überleben

## Gesamtüberleben



Signifikante Verbesserung von PFS und OS bei Subgruppe mit PD-L1-negativen Tumoren durch Hinzunahme der SBRT im Vergleich zur Monotherapie mit Pembrolizumab



PD-L1-neg. Pat.:

signifikant verbessertes PFS (HR 0,49; p = 0,03)

PD-L1-neg. Pat.:

signifikant verbessertes OS (HR 0,48; p = 0,046)

## Toxizität

Häufigste Nebenwirkungen:

- Fatigue (28/72 Pat., 39%)
- Grippe-ähnliche Symptome (23/72 Pat., 32%)
- Husten (20/72 Pat., 28%)

	Pembro	Pembro + SBRT	
Fatigue	10/37 (27%)	18/35 (51%)	p = 0,05
Pneumonie	3/37 (8%)	9/35 (26%)	p = 0,06

Pembrolizumab-assoziierte UE Grad III-V in 17% der Pat., kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

## Schlussfolgerung der Autoren

- ! Keine signifikante Verbesserung der ORR (Hypothese: 20% im Standardarm, Verbesserung auf 50% im Experimentalarm), Vorteil der SBRT in Bezug auf ORR möglicherweise maskiert durch vergleichsweise hohe ORR im Standardarm
- ✓ signifikante Verbesserung von PFS und OS durch SBRT bei PD-L1-negativen Tumoren
- ✓ Gute Verträglichkeit von SBRT gefolgt von Pembrolizumab

## Limitationen aus Autorensicht

- ! Optimale Dosierung der SBRT unklar
- ! Optimales Timing von SBRT zu Immuntherapie unklar, wahrscheinlich enger zeitlicher Zusammenhang entscheidend
- ! Unausgewogenheit mit mehr PD-L1-pos. Patienten im Experimentalarm könnte Ergebnisse im Gesamtkollektiv zugunsten des Experimentalarms beeinflusst haben (Vorteil allerdings vorrangig bei PD-L1-neg. Pat.)

## Persönliche Bewertung

- Erste Daten aus einer randomisierten klinischen Studie, die die Ergebnisse aus präklinischen und klinisch-retrospektiven Studien zu Synergien zwischen Radiotherapie und Immuntherapie bestätigen
- Bestätigung durch weitere randomisierte Phase II/III-Studien erforderlich
- Weitere Phase I/II-Studien sind zur Dosisfindung und zur Untersuchung des optimalen Zeitfensters für SBRT und Immuntherapie erforderlich
  - Zeitabstand  $\leq 7$  Tage ist möglicherweise entscheidend
- Verträglichkeit ist in den Studien zu SBRT + Immuntherapie bislang gut, trotzdem sollte auf eine hohe technische Qualität der SBRT geachtet werden