

Een gerandomiseerd fase III-onderzoek van pembrolizumab toegediend gelijktijdig met chemoradiatie en als onderhoudsbehandeling versus alleen chemoradiatie bij proefpersonen met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (KEYNOTE-412)

Gepubliceerd: 09-01-2017 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primair: Het vergelijken van gebeurtenisvrije overleving (EFS) tussen proefpersonen behandeld met pembrolizumab in combinatie met CRT en proefpersonen behandeld met placebo in combinatie met CRT. Secundair: (1) Het vergelijken van totale overleving (OS...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49768

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-412

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

hoofd-hals kanker, plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied

Aandoening

hoofd-hals tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemoradiatie, Hoofd/halskanker, pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gebeurtenisvrije overleving (EFS) volgens RECIST 1.1

Secundaire uitkomstmaten

Algemene overleving (OS)

Veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab + chemoradiatie

Veranderingen ten opzichte van baseline in algemene

gezondheidstoestand/kwaliteit van leven, en slik- spraak- en pijnklachten

(gemeten door EORTC QLQ-C30 en QLQ-H&N35).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HNSCC (plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied) is de op zes na meest voorkomende soort kanker in de wereld, met rond de 600.000 nieuwe gediagnosticeerde gevallen per jaar. Rond 50% van de gevallen van HNSCC worden gediagnosticeerd als de ziekte al lokaal gevorderd is. De overleving van alle patiënten met HNSCC is rond 70% na 1 jaar, en rond 40-60% na 5 jaar. De behandelingsopties hangen af van de locatie van de primaire tumor, het

ziekestadium, en de verwachte oncologische en functionele uitkomsten. HNSCC in een vroeg stadium wordt doorgaans behandeld met een enkelvoudige therapie, zoals chirurgie of radiotherapie. De behandelstandaard voor lokaal gevorderde HNSCC die niet chirurgisch worden behandeld is concomitante chemoradiatie (chemotherapie in combinatie met bestraling) met cisplatine in een hoge dosering. Meta-analyse van chemotherapie in combinatie met radiotherapie voor HNSCC liet zien dat de toevoeging van chemotherapie aan radiotherapie de absolute 5-jaarsoverleving met zo'n 6.5% verhoogt. Er bestaat een grote behoefte aan het identificeren van nieuwe behandelstrategieën die de effectiviteit van chemoradiatie kunnen verhogen. Resultaten van preklinische onderzoeken laten zien dat 'immune priming' met pembrolizumab voorafgaand aan chemoradiatie een belangrijke rol kan spelen. Een initiële fase 1B investigator-initiated onderzoek naar pembrolizumab in combinatie met chemoradiatie bij gevorderd HNSCC is gestart om de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van pembrolizumab, cisplatine en bestraling te onderzoeken. De voorlopige resultaten van deze combinatie in deze studie ondersteunt verder onderzoek naar de potentiële effectiviteit en veiligheid van deze behandelstrategie.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het vergelijken van gebeurtenisvrije overleving (EFS) tussen proefpersonen behandeld met pembrolizumab in combinatie met CRT en proefpersonen behandeld met placebo in combinatie met CRT.

Secundair:

(1) Het vergelijken van totale overleving (OS) tussen proefpersonen behandeld met pembrolizumab in combinatie met CRT en proefpersonen behandeld met placebo in combinatie met CRT.

(2) Het beoordelen en vergelijken van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van pembrolizumab in combinatie met CRT bij proefpersonen behandeld met placebo in combinatie met CRT.

(3) Het vergelijken van de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van de kwaliteit van leven, lichamelijk functioneren, en van slik-, spraak- en pijnklachten bij proefpersonen behandeld met pembrolizumab in combinatie met CRT en proefpersonen behandeld met placebo in combinatie met CRT.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind fase III-onderzoek ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab toegediend gelijktijdig met chemoradiatie (CRT) en als onderhoudsbehandeling versus placebo plus CRT bij proefpersonen met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (LA HNSCC).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: Pembrolizumab 200 mg IV Q3W (tot 17 cycli) + Cisplatine 100 mg/m² IV Q3W (tot 3 cycli) + Radiotherapie AFX (6 weken) of SFX (7 weken), 70Gy Groep 2: Placebo (tot 17 cycli) + Cisplatine 100 mg/m² IV Q3W (tot 3 cycli) + Radiotherapie AFX (6 weken) of SFX (7 weken), 70Gy

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de eerste acht weken krijgen patiënten krijgen de standaardbehandeling voor HNSCC, die bestaat uit chemoradiatie, aangevuld met intraveneus pembrolizumab of placebo. De patiënten komen in deze eerste fase elke week naar het ziekenhuis.

Na de eerste 8 weken krijgen patiënten elke drie weken intraveneus pembrolizumab of placebo, tot een maximum van 17 behandelingen totaal(ongeveer 1 jaar).

De indicatie brengt in de standaardbehandeling behoorlijk belastende procedures met zich mee. Veel van de hieronder genoemde procedures zijn ook onderdeel van de standaardbehandeling. De belasting voor de patiënt bestaat onder meer uit:

- CT van hoofd-halsgebied of een CT van de borst + MRI van het hoofd/halsgebied en FDG-PET of FDG-PET/CT scan.
- Oraal en dentaal onderzoek, neurologisch onderzoek, en audiometrische testen.
- Als dat nodig is (indien niet gedaan in de zes weken voorafgaand aan screening) een fiber-optic onderzoek en endoscopie met biopt.
- Tijdens de bezoeken vindt een lichamelijk onderzoek en bloedafnames plaats.
- Nek-dissectie (alleen als dat geïndiceerd is).
- Invullen van vragenlijsten.

De patiënt kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ondervinden bij de procedures die tijdens de bezoeken gedaan worden, zoals bloedafname, biopsie, aanleggen van de infuuslijn, ECG, CT/MRI/PET scan. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij het gebruik van MK3475 zijn vermoeidheid, jeuk, gebrek aan eetlust, kortademigheid, hoesten.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN

NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Pathologisch bevestigde nieuwe diagnose hebben van plaveiselcelcarcinoom van:
 - a. orofarynx, p16-positief
 - b. orofarynx, p16-negatief
 - c. strottenhoofd/hypofarynx/mondholte (onafhankelijk van p16)
2. Bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag evenwel deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.
3. Beschikken over de resultaten van een (lokale) bepaling van de HPV-status voor orofaryngeale kanker. Als de HPV-status al eerder met de in het protocol voorgeschreven methode werd bepaald, is geen nieuwe test nodig.
4. Weefsel van toereikende kwaliteit en kwantiteit hebben afgestaan voor PD-L1-biomarkeranalyse op basis van een dikkenaald- of excisiebiopt. Als een excisie- of incisiebiopsie is uitgevoerd, blijven proefpersonen in aanmerking komen voor het onderzoek op voorwaarde dat er voldaan is aan de overige criteria voor het onderzoek (bijvoorbeeld excisiebiopsie van een lymfeknooppunt met resterende primaire T4). Chirurgische debulking vooraf, incl.

tonsillectomie, is niet toegestaan.

5. ≥ 18 jaar oud zijn op de dag van het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier.

6. Een evalueerbare tumorlast hebben (meetbare en/of niet-meetbare tumorlaesies) bepaald door middel van CT-scan of MRI op basis van RECIST, versie 1.1.

7. Geschikt worden geacht voor definitieve CRT en niet in aanmerking komen voor primaire chirurgie zoals besloten door de onderzoeker.

8. Een ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-performancestatus (PS) van 0 of 1 hebben binnen 10 dagen na het begin van de behandeling.

9. Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben binnen 72 uur vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum nodig.

10. Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen moeten bereid zijn om gedurende het onderzoek tot en met 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie een adequate vorm van anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in het protocol.

11. Vruchtbare mannelijke proefpersonen moeten bereid zijn om vanaf de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling tot en met 180 dagen na de laatste dosis een adequate vorm van anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in het protocol.

12. Toereikende orgaanfuncties laten zien zoals gedefinieerd in het protocol.

Alle laboratoriumonderzoeken van de screening moeten binnen 10 dagen vóór het begin van de behandeling worden uitgevoerd en beoordeeld zijn vóór randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Neemt momenteel deel aan een onderzoek of behandeling met toediening van een onderzoeksmiddel of gebruik van een onderzoekshulpmiddel binnen 4 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.

2. Heeft een eerdere behandeling gekregen met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of met een middel dat is gericht op een andere co-inhibitoire T-celreceptor of heeft eerder deelgenomen aan klinische onderzoeken met MK-3475 van MSD.

3. Heeft binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling een levend vaccin gekregen.

4. Heeft kanker buiten de orofarynx, strottenhoofd, en hypofarynx of mondholte, bijvoorbeeld nasofaryngeale of (paranasale-)sinuskanker, of een ander onbekend primair hoofd-halscarcinoom.

5. Heeft eerder systemische behandeling, gerichte therapie, radiotherapie of radicale chirurgie gehad voor het type hoofd-halskanker wat in dit onderzoek bekeken wordt.

6. Heeft audiometrisch gehoorverlies $\geq$ graad 2. Abnormale audiometrische uitslagen zonder de klinische symptomen behorend bij $\geq$ graad 2 gehoorverlies,

zijn geen reden voor exclusie.

7. Heeft neuropathie $\geq$ graad 2.

8. Heeft bloeding van graad 3-4 als gevolg van de onderliggende maligniteit.

9. Als de proefpersoon een zware operatie heeft ondergaan: onvoldoende zijn hersteld van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie alvorens te beginnen met de onderzoeksbehandeling.

10. Heeft bekende actieve hepatitis B of hepatitis C.

11. Heeft een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv-1/2-antilichamen).

12. Is gediagnosticeerd met immunodeficiëntie of krijgt een systemische behandeling met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen vóór toediening van de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Gebruik van corticosteroïden als premedicatie voor allergische reacties (bv. op IV contrastmiddel) of als profylactische behandeling voor bijwerkingen van de in het protocol gespecificeerde chemotherapie, is toegestaan. Het gebruik van een korte kuur met steroïden kan, met goedkeuring van de sponsor, worden toegepast voor behandeling van een bijwerking of medische aandoening.

13. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met orale steroïden nodig was, of heeft momenteel pneumonitis.

14. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig was in de afgelopen 2 jaar (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen).

Vervangingstherapie (bv. vervangingstherapie met thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïden voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.

15. Heeft een voorgeschiedenis van een gediagnosticeerde en/of behandelde hematologische maligniteit of maligniteit van een primaire solide tumor; dit criterium is niet van toepassing als de proefpersoon gedurende ten minste 5 jaar vóór randomisatie in remissie is. Proefpersonen met een pT1-2 prostaatcarcinoom met een Gleason-score ≤ 6 , oppervlakkige blaaskanker, niet-melanomateuze huidkanker of een cervixcarcinoom in situ komen wel in aanmerking. Andere uitzonderingen kunnen in overleg met de sponsor worden overwogen.

16. Heeft bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis.

17. Heeft eerder een transplantatie van allogeen weefsel/solide orgaan ondergaan.

18. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.

19. Heeft een voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie (bv. gegeneraliseerde huiduitslag/erytheem, hypotensie, bronchospasme, angio-oedeem of anafylaxie) op pembrolizumab, cisplatine of radiotherapie.

20. Is een patiënte die zwanger is, borstvoeding geeft of verwacht zwanger te worden, of een patiënt die verwacht een kind te verwekken binnen de geplande behandelingsfase van het onderzoek, die begint met het screeningsbezoek en eindigt 180 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.

21. Heeft ernstige comorbiditeiten die, naar de mening van de onderzoeker, de

deelname aan het onderzoek en/of de toediening van de behandeling kunnen belemmeren.

22. Heeft een voorgeschiedenis van, of huidige aanwijzingen voor, een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname voor de hele onderzoeksduur zou kunnen belemmeren, of die maakt dat, naar de mening van de behandelende onderzoeker, deelname niet in het belang van de proefpersoon zou zijn.

23. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	07-09-2017
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KEYTRUDA

Generieke naam: pembrolizumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-003934-25-NL
CCMO	NL60000.056.16