

# Een gerandomiseerd, open-label fase 2/3-onderzoek ter vergelijking van bempegaldesleukin in combinatie met pembrolizumab versus pembrolizumab alleen bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd of terugkerend plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals met PD-L1 expressieve tumoren (PROPEL-36)

Gepubliceerd: 13-10-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Bij patiënten van 18 jaar en ouder met recidiverende of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinoom (HNSCC) en positieve geprogrammeerde celdood ligand 1 (PD-L1) expressie (gedefinieerd door gecombineerde positieve score [CPS] \*1) die geen eerdere...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten      |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49921

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PROPEL-36

### Aandoening

- Overige aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

### **Synoniemen aandoening**

Gemetastaseerd of terugkerend plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals met PD-L1 expressieve tumoren, Hoofd-halstumoren

### **Aandoening**

plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals

### **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Nektar Therapeutics

**Overige ondersteuning:** SFJ Pharmaceutical is de financier van het onderzoek; maar Nektar Therapeutics en Merck Sharp & Dohme leveren de geneesmiddelen voor onderzoek; dus het kan ook als financiers worden beschouwd.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Biomarkers, gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals, HNSCC, Hoofd-Halstumoren, terugkerend plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Bij patiënten van 18 jaar en ouder met recidiverende of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinoom (HNSCC) en positieve geprogrammeerde celdood ligand 1 (PD-L1) expressie (gedefinieerd door gecombineerde positieve score [CPS] \*1) die geen eerdere behandeling hebben gekregen voor recidiverende of gemetastaseerde HNSCC, zijn de primaire doelstellingen en eindpunten:

#### **1. Primaire doelstelling**

Het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS) van bempegaldesleukin plus pembrolizumab versus pembrolizumab als monotherapie.

Eindpunt

OS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak.

## 2. Primaire doelstelling

Het vergelijken van de objectieve responsratio (ORR) van bempegaldesleukin plus pembrolizumab versus pembrolizumab als monotherapie.

Eindpunt

ORR, gedefinieerd als het percentage bevestigde volledige respons (complete response, CR) of gedeeltelijke respons (partial response, PR) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST 1.1), zoals beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (blinded, independent central review, BICR).

## **Secundaire uitkomstmaten**

De secundaire doelstellingen en eindpunten die hieronder worden vermeld, omvatten de vergelijking van bempegaldesleukin plus pembrolizumab versus pembrolizumab als monotherapie bij eerstelijns patiënten met recidiverende of gemetastaseerde HNSCC en positieve PD-L1-expressie (gedefinieerd door CPS \*1) die geen eerdere behandeling hebben ontvangen voor de behandeling van recidiverende of gemetastaseerde HNSCC:

## 1. Secundaire doelstelling

Het vergelijken van progressievrije overlevingsduur (progression-free survival, PFS).

Eindpunt:

PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie (volgens RECIST 1.1 door BICR) of overlijden ongeacht de oorzaak, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

## 2. Secundaire doelstelling:

Het vergelijken van de tijd tot verslechtering van de algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven, pijn en slikken.

Eindpunt:

De tijd vanaf de baseline tot een daling van \*10 punten ten opzichte van de baseline met bevestiging door het volgende bezoek van een verslechtering van \*10 punten ten opzichte van de baseline in:

Algemene beoordeling van gezondheidstoestand/kwaliteit van leven op basis van de schalen voor algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30).

Pijn op basis van de pijnschalen met meerdere items van de EORTC QLQ hoofd- en halskankerspecifieke module (EORTC QLQ-H&N35).

Slikken op basis van de slikschalen met meerdere items van EORTC QLQ-H&N35.

### 3. Secundaire doestelling:

Het vergelijken van de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven.

Eindpunt:

Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in schalen voor algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven van EORTC QLQ-C30.

### 4. Secundaire doelstelling:

Het vergelijken van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid.

Eindpunt:

De veiligheid wordt gebaseerd op beoordelingen van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (adverse events, AE's) en ernstige AE's (serious adverse events, SAE's).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een groot aantal patiënten met hoofd-halskanker presenteert zich aanvankelijk met lokaal gevorderde ziekte in stadium 3 of 4 die aanvankelijk wordt behandeld met combinaties van chemotherapie, bestraling en/of chirurgie. Deze initiële behandeling wordt over het algemeen aangeduid als "definitieve" therapie, die doorgaans chemoradiatie en chirurgie combineert en kan leiden tot ziektecontrolepercentages tussen 33% en 86% van de patiënten. Patiënten die

progressie hebben na de initiële definitieve therapie, hebben een volgende behandeling nodig voor terugkerende ziekte. Patiënten die zich aanvankelijk presenteren met gemetastaseerde ziekte krijgen over het algemeen dezelfde therapie als patiënten met terugkerende ziekte na definitieve behandeling.

Dit is een fase 2/3, gerandomiseerde studie van bempegaldesleukin gecombineerd met pembrolizumab of pembrolizumab monotherapie bij patiënten met recidiverende of gemetastaseerde hoofd-halskanker die die niet eerder is behandeld. Ongeveer 500 patiënten met eerstelijns recidiverende of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HNSCC) zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 tussen de 2 armen van de studie om werkzaamheid en veiligheid van bempegaldesleukin plus pembrolizumab (Arm A) versus pembrolizumab monotherapie (Arm B) te onderzoeken.

## **Doel van het onderzoek**

Bij patiënten van 18 jaar en ouder met recidiverende of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinoom (HNSCC) en positieve geprogrammeerde celdood ligand 1 (PD-L1) expressie (gedefinieerd door gecombineerde positieve score [CPS] \*1) die geen eerdere behandeling hebben gekregen voor recidiverende of gemetastaseerde HNSCC, zijn de primaire doelstellingen:

- Het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS) van bempegaldesleukin plus pembrolizumab versus pembrolizumab als monotherapie.
- Het vergelijken van de objectieve responsratio (ORR) van bempegaldesleukin plus pembrolizumab versus pembrolizumab als monotherapie.

De secundaire doelstellingen en eindpunten die hieronder worden vermeld, omvatten de vergelijking van bempegaldesleukin plus pembrolizumab versus pembrolizumab als monotherapie bij eerstelijns patiënten met recidiverende of gemetastaseerde HNSCC en positieve PD-L1-expressie (gedefinieerd door CPS \*1) die geen eerdere behandeling hebben ontvangen voor de behandeling van recidiverende of gemetastaseerde HNSCC:

- Het vergelijken van progressievrije overlevingsduur (progression-free survival, PFS).
- Het vergelijken van de tijd tot verslechtering van de algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven, pijn en slikken.
- Het vergelijken van de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven.
- Het vergelijken van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerd, open-label, fase 2/3-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van bempegaldesleukin gecombineerd met pembrolizumab in vergelijking met pembrolizumab als monotherapie bij patiënten met recidiverende of gemetastaseerde HNSCC met

positieve PD-L1-expressie (CPS \*1).

Het onderzoek maakt gebruik van een adaptieve opzet op basis van vooraf gespecificeerde criteria en een onafhankelijke, externe commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) om de werkzaamheid en veiligheid te controleren. De veiligheid wordt ongeveer tweemaal per jaar beoordeeld door de DMC. De eerste tussentijdse analyse zal futiliteit aanpakken. De inschrijving zal ongeveer 4 maanden onderbroken worden nadat ongeveer 200 patiënten zijn gerandomiseerd, en de eerste tussentijdse analyse zal ten minste één maand nadat de laatste patiënt van het fase 2-gedeelte in het onderzoek is gerandomiseerd plaatsvinden. Als de ORR de vooraf gespecificeerde futiliteitsgrens overschrijdt, zal het fase 3-gedeelte van het onderzoek beginnen met een verwachte randomisatie van 300 extra patiënten. De tweede tussentijdse analyse wordt uitgevoerd wanneer ongeveer 500 patiënten zijn gerandomiseerd en ongeveer 231 voorvallen van totale overleving zijn waargenomen. Als bij de tweede tussentijdse analyse de grens voor OS-werkzaamheid wordt overschreden, wordt het onderzoek stopgezet voor werkzaamheid. Anders wordt het voorwaardelijk onderscheidingsvermogen berekend om de totale overlevingsvoorvalgrootte te bepalen voor de eindanalyse. Patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar één van twee behandelingen:

\* Groep A: Bempegaldesleukin plus pembrolizumab elke 3 weken (q3w) gedurende maximaal 35 cycli (ongeveer 2 jaar).

\* Groep B: Pembrolizumab monotherapie q3w gedurende maximaal 35 cycli (ongeveer 2 jaar).

Randomisatie wordt gestratificeerd volgens de volgende factoren:

1. Ziektestatus (alleen gemetastaseerd vs. terugkerend).
2. PD-L1-tumorexpressie bepaald door PD-L1-immunohistochemie (IHC) 22C3 PharmDx (CPS \*20 vs. CPS 1-19) in ofwel een lokaal of een centraal laboratorium. Opmerking: CPS is het aantal PD-L1-kleuringscellen (tumorcellen, lymfocyten, macrofagen) gedeeld door het totale aantal levensvatbare tumorcellen, vermenigvuldigd met 100. Het monster moet worden beschouwd PD-L1-expressie te hebben, indien CPS \*1.

3. Status van humaan papillomavirus (HPV) voor orofaryngeale kanker, bepaald door p16 IHC (positief vs. negatief). Bij patiënten met mondkanker, hypofarynx- en larynxkanker wordt de HPV-status als HPV-negatief beschouwd.

Patiënten die een volledige respons bereiken, kunnen overwegen om te stoppen met het onderzoeksmiddel als ze voldoen aan de criteria voor het stopzetten van de behandeling. Patiënten die stoppen met het onderzoeksmiddel nadat ze 35 cycli (ongeveer 2 jaar) van het onderzoeksmiddel hebben gekregen om andere redenen dan ziekteprogressie of onverdraagbaarheid, of patiënten die een volledige respons bereiken en met het onderzoeksmiddel stoppen, kunnen in aanmerking komen voor maximaal 17 cycli (ongeveer 1 jaar) herbehandeling na door de onderzoeker bepaalde radiografische ziekteprogressie. De beslissing tot herbehandeling wordt alleen door de onderzoeker genomen als de patiënt voldoet aan de criteria voor herbehandeling en het onderzoek nog loopt.

Na het einde van de behandeling zal elke patiënt gedurende 90 dagen na de laatste dosis van alle onderzoeksmiddel(en) worden gevolgd voor controle van

bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen (SAE's) en bijwerkingen van speciaal belang (AESI). Patiënten die om andere redenen dan centraal geverifieerde ziekteprogressie stoppen, zullen na de behandeling een opvolging voor ziektestatus krijgen tot ziekteprogressie wordt geverifieerd door de centrale beeldvormingsleverancier, het starten van een kankerbehandeling buiten het onderzoek, het intrekken van de toestemming of verloren raken voor opvolging. Alle patiënten worden opgevolgd voor algehele overleving tot overlijden, intrekking van de toestemming, de patiënt verloren is voor opvolging of het onderzoek door de opdrachtgever wordt beëindigd. De opdrachtgever schat dat het onderzoek binnen ongeveer 25 maanden volledig zal zijn ingeschreven. Analyses worden verwacht op de volgende tijdstippen (ten opzichte van de randomisatiedatum van de eerste patiënt): ongeveer 14 maanden voor de eerste tussentijdse analyse, ongeveer 32 maanden voor de tweede tussentijdse analyse en ongeveer 38 tot 52 maanden voor de definitieve analyse voor totale overleving.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar één van twee behandelingen: Groep A: Bempegaldesleukin plus pembrolizumab elke 3 weken (q3w) gedurende maximaal 35 cycli (ongeveer 2 jaar). Groep B: Pembrolizumab monotherapie q3w gedurende maximaal 35 cycli (ongeveer 2 jaar).

## **Inschatting van belasting en risico**

### **BELASTING**

Tumorbiopsie  
Lichamelijk onderzoek  
ECOG-prestatiestatus  
ECG  
ECHO/MUGA  
CT  
Zwangerschapstest  
Bloedafname  
Urine monster  
Vragenlijsten

### **RISICO'S**

Bempegaldesleukin

Bijwerkingen waarbij onderzoeker meteen meteen gewaarschuwd moet worden:  
- Cytokinegerelateerde toxiciteiten: mogelijke symptomen omvatten griepachtige symptomen, koorts, koude rillingen, uitslag, jeukende huid, vermoeidheid,

afwijkende nierfunctietests en afwijkende leverenzymtests.

- Eosinofiele stoornissen (stoornissen in verband met een verhoogd aantal eosinofielen in het bloed, een type witte bloedcel): Bij een hoge eosinofielenwaarde kan de arts vragen naar symptomen, inclusief maar niet beperkt tot: uitslag, piepende ademhaling/moeite met ademen, buikpijn, pijn op de borst, zwelling van de enkel en verwardheid.
- Reacties in verband met het infuus (bijwerkingen die tijdens of binnen 24 uur na infuus optreden); mogelijke symptomen zijn koorts, koude rillingen, kortademigheid, lage bloeddruk hoofdpijn, zwelling van het gezicht, uitslag, pruritus, spierpijn en gewrichtspijn.

De volgende bijwerkingen van bimegalidesleukin kunnen ernstig zijn:

- Allergische reacties op bimegalidesleukin:

De patient kan allergische reacties krijgen die kunnen leiden tot shock met bewustzijnsverlies en/of mogelijke toevallen, waaronder de mogelijkheid tot overlijden.

Als de bovenstaande symptomen van een allergische reactie optreden, dient de patient onmiddellijk medisch hulp in te roepen:

Jeuk

Uitslag

Zwelling van het gezicht

Zwelling in de keel met ademhalingsmoeilijkheden

Acute of plotselinge daling van de bloeddruk

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor bij patiënten die worden behandeld met bimegalidesleukin:

- Lage bloeddruk

Lage bloeddruk behoort tot de meest klinisch significante bijwerkingen voor met bimegalidesleukin behandelde patiënten. Lage bloeddruk trad meestal op binnen de eerste 4 dagen nadat het onderzoeksmiddel werd toegediend.

- Uitdroging

Symptomen van uitdroging zijn onder meer:

Verstopping

Droge mond/lippen

Droge huid

Duizeligheid/licht gevoel in het hoofd

Hoofdpijn

Minder plassen

Verhoogde slaperigheid/vermoeidheid

Snelle hartslag

- Bimegalidesleukin kan van invloed zijn op de wijze waarop andere geneesmiddelen werken.

## Pembrolizumab

Zeer vaak voorkomend (van de 100 mensen die pembrolizumab krijgen, kunnen 20 of meer mensen het volgende krijgen):

- Jeukende huid
- Dunne of waterige ontlasting
- Hoesten

Vaak voorkomend (van de 100 mensen die pembrolizumab krijgen, kunnen minstens 5 maar minder dan 20 mensen het volgende krijgen):

- Gewrichtspijn
- Uitslag
- Koorts
- Rugpijn
- Pijn in de buik
- Verlies van huidskleur
- Niet genoeg schildklierhormoon; hierdoor kan de patient zich moe voelen, gewicht bijkomen, het koud hebben of onregelmatige of harde ontlasting hebben (hypothyreoïdie)
- Laag zoutgehalte in het bloed, wat ertoe kan leiden dat de patient zich moe voelt, verward voelt, hoofdpijn heeft, spierkrampen heeft en/of misselijk is (hyponatriëmie)

Soms voorkomend (van de 100 mensen die pembrolizumab krijgen, kan minstens 1 maar kunnen minder dan 5 mensen het volgende krijgen):

- Ontsteking van de longen, met mogelijk kortademigheid en hoesten (pneumonitis)
- Te veel schildklierhormoon, met mogelijk angst of boosheid, moeite met slapen, zwaktegevoel, trillen, zweten, vermoeidheid of dunne en waterige ontlasting hebben (hyperthyreoïdie)
- Infuusreactie, met mogelijk duizeligheid of gevoel van flauwvallen, opvliegers, uitslag, koorts, kortademigheid, verlaging van de bloeddruk op het moment van uw infuus (IV) of vlak daarna of pijn op de infuusplaats
- Ontsteking van de darmen, met mogelijk ernstige pijn in de buik met dunne of waterige ontlasting, zwarte, teerachtige, kleverige ontlasting of ontlasting met bloed of slijm (colitis)
- Ontsteking van de huid, met mogelijk schilfering van de huid, jeuk en/of roodheid van de huid. De huidontsteking (d.w.z. vervellen, jeuk en roodheid) kan ook overal op uw lichaam voorkomen. Ernstigere huidreacties kunnen de binnenkant van de mond, het oppervlak van de ogen en genitaliën treffen en/of ervoor zorgen dat de bovenste laag van de huid over het hele lichaam loslaat, wat ernstige infectie kan veroorzaken (ernstige huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)

Zelden voorkomend (van de 100 mensen die pembrolizumab krijgen, kan minder dan 1 persoon het volgende krijgen):

- Ontsteking van de zenuwen die pijn, zwakte of tintelingen in uw handen en voeten kan veroorzaken en zich kan verspreiden naar de benen, armen en

bovenlichaam, wat kan leiden tot ernstige spierzwakte en mogelijke tijdelijke verlamming (syndroom van Guillain-Barré)

- Ontsteking van de spieren, met mogelijk zich zwak voelen of pijn in de spieren (myositis)
- Ontsteking van de alvleesklier (een klier in uw buik die de bloedsuikerspiegel regelt), met mogelijk ernstige pijn in het bovenste deel van de buik die naar de rug kan gaan, misselijkheid en braken dat erger wordt wanneer de patient eet (pancreatitis)
- Ontsteking van het oog, met mogelijk roodheid van het oog, wazig zicht, gevoeligheid voor licht, oogpijn, glasvochttroebeling of hoofdpijn (uveïtis)
- Ontsteking van de lever, met mogelijk misselijkheid en braken, gebrek aan eetlust, vermoeidheid, lichte koorts, pijn in de rechterkant van de buik, gele ogen en huid en donkere urine (hepatitis)
- Ontsteking van de hypofyse (een klier in het hoofd) die misselijkheid of hoofdpijn, veranderingen in gedrag, dubbelzien, weinig tot geen menstruatiecycli, zwakte, braken en duizeligheid of flauwvallen kan veroorzaken (hypofysitis)
- Bijniere (klieren bovenop de nieren) die mogelijk niet genoeg hormoon aanmaken, wat vermoeidheid, gewichtsverlies, spierzwakte, zwaktegevoel, gewrichts-, spier- en buikpijn, misselijkheid, braken, dunne of waterige ontlasting, koorts, verlangen naar zout en soms donker worden van de huid zoals bij het zonnen kan veroorzaken (bijnierinsufficiëntie)
- Diabetes type 1, een aandoening die kan leiden tot te veel suiker in uw bloed, meer dorst dan normaal, vaak moeten plassen en gewichtsverlies. Patient heeft waarschijnlijk regelmatig insuline-injecties nodig
- Ontsteking van de nier, met mogelijk minder plassen of troebele of bloederige urine, zwelling en lage rugpijn (nefritis)
- Ontsteking van de middelste laag van uw hartwand waardoor het hart moeite kan hebben met het pompen van bloed door het lichaam, wat pijn op de borst, kortademigheid en zwelling van de benen kan veroorzaken. Patient kunt een snelle of onregelmatige hartslag ervaren die duizeligheid of flauwvallen kan veroorzaken (myocarditis)
- Ontsteking van de schildklier, een orgaan dat schildklierhormoon aanmaakt en opslaat. Deze aandoening kan leiden tot veranderingen in hartslag, bloeddruk, lichaamstemperatuur en de snelheid waarmee voedsel wordt omgezet in energie (thyreoïditis)
- Een aandoening met mogelijk zwaktegevoel en vermoeidheid die hangende oogleden, wazig zicht of dubbelzien, moeite met slikken, onduidelijke spraak, zwakte in de armen en benen of moeite met ademen kan veroorzaken (myasthen syndroom/myasthenia gravis, inclusief exacerbatie)
- De vorming van kleine clusters immuuncellen (granulomen genoemd) in delen van het lichaam, zoals de lymfeklieren, ogen, huid of longen (sarcoïdose)
- Ontsteking van de hersenen met verwardheid en koorts. Dit omvat mogelijk ook: desoriëntatie, geheugenproblemen, toevallen (stuipen), veranderingen in persoonlijkheid en gedrag, moeite met spreken, zwakte of verlies van beweging in sommige delen van uw lichaam en verlies van bewustzijn (encefalitis)
- Ontsteking van het ruggenmerg met pijn, gevoelloosheid, tintelingen of zwakte

in de armen of benen, blaas- of darmproblemen, waaronder vaker moeten plassen, urine-incontinentie, moeite met plassen en constipatie (myelitis)  
- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis)

Bovendien zijn sind

## Contactpersonen

### Publiek

Nektar Therapeutics

Mission Bay Boulevard South 455  
San Francisco CA 94158  
US

### Wetenschappelijk

Nektar Therapeutics

Mission Bay Boulevard South 455  
San Francisco CA 94158  
US

## 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)

- \* Geven van schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek en het opvolgen van de onderzoeksprocedures.
  - \* Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder op het moment van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming.
  - \* Histologisch of cytologisch bevestigde recidiverende of gemetastaseerde HNSCC hebben die ongeneeslijk wordt geacht door lokale behandelingen.
    - o Geen eerdere systemische behandeling voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte. Systemische behandeling gegeven als onderdeel van multimodale behandeling voor lokaal gevorderde ziekte is toegestaan als deze meer dan 6 maanden voorafgaand aan ondertekening van het toestemmingsformulier is voltooid.
    - o De in aanmerking komende primaire tumorlocaties zijn orofarynx, mondholte, hypofarynx en larynx.
    - o Patiënten mogen geen primaire tumorlocatie van nasofarynx (ongeacht de histologie) en/of onbekende primaire tumor hebben.
  - \* Meetbare ziekte hebben op basis van RECIST 1.1 zoals bepaald door de onderzoeker van het lokale centrum. Tumorlaesies die zich in een eerder bestraald gebied bevinden worden meetbaar geacht als in dergelijke laesies progressie is aangetoond sinds bestraling.
  - \* Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1.
  - \* Tumorweefsel van een kern-, incisie- of excisiebiopsie (aspiraten met fijne naald zijn niet aanvaardbaar) naar het centraal laboratorium voor bepaling van PD-L1-status (indien niet bepaald in het lokale laboratorium) en verkennende biomarkeranalyses. Een nieuw verkregen biopt heeft sterk de voorkeur, maar gearchiveerde tumorbiopsie kan worden gebruikt en verstrekt.
  - \* De tumor moet een positieve PD-L1-expressie hebben (d.w.z. CPS \*1) zoals bepaald met de PD-L1 IHC 22C3 PharmDx diagnostische kit in een lokaal of centraal laboratorium.
  - \* Patiënten met orofaryngeale kanker: moeten resultaten hebben van het testen van de HPV-status, gedefinieerd als p16 IHC-testen met behulp van de CINtec® p16 Histologie assay (Ventana Medical Systems Inc., Tucson AZ). Als de HPV-status eerder met deze methode werd getest, is er geen aanvullende test vereist. Opmerking:
    - o Als lokale p16-testresultaten niet beschikbaar zijn of niet kunnen worden beoordeeld met de gespecificeerde methode, kan een tumorweefselmonster worden ingediend bij het centraal laboratorium voor p16-tests.
- Patiënten met mondholte-, hypofarynx- of larynxkanker: HPV-testen door p16 IHC is niet vereist, omdat deze tumorlocaties volgens de conventie als HPV-negatief worden beschouwd.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- \* Heeft een ziekte die geschikt is voor lokale behandeling, toegediend met curatieve intentie.
- \* Heeft progressieve ziekte binnen 6 maanden na voltooiing van curatief beoogde

systemische behandeling voor locoregionaal gevorderde HNSCC.

\* Heeft bestralingstherapie (of andere niet-systemische therapie) ondergaan binnen 2 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel, of de patiënt is niet volledig hersteld (d.w.z. \* graad 1 of bij de baseline) van AE's als gevolg van een eerder toegediende behandeling. Een uitwasperiode van 1 week is toegestaan voor palliatieve bestraling (\* 2 weken radiotherapie) van ziekten die niet tot het centraal zenuwstelsel (CZS) behoren. Opmerking:

o Patiënten met neuropathie van \* graad 2 of alopecie van \* graad 2 zijn een uitzondering op dit criterium en komen in aanmerking voor het onderzoek.

o Als de patiënt een zware operatie heeft ondergaan, moet hij/zij voldoende hersteld zijn van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie voordat de behandeling wordt gestart.

\* Heeft een levensverwachting van minder dan 3 maanden en/of heeft snel progressieve ziekte (bijv. tumorbloeding, ongecontroleerde tumorpijn) zoals bepaald door de onderzoeker.

\* Heeft een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoont of actieve behandeling vereiste binnen 5 jaar voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel, met uitzondering van: curatief behandeld basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid, curatief gereseceerd in situ baarmoederhalskanker en curatief gereseceerd in situ borstkanker.

\* Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig was (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva). Vervangingstherapie (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan.

\* Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt systemische behandeling met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Gebruik van corticosteroïden als premedicatie voor allergische reacties (bijv. intraveneus [IV] contrastmiddel) is toegestaan. Het gebruik van fysiologische doses corticosteroïden kan worden goedgekeurd na overleg met de opdrachtgever.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Controle: | Geneesmiddel           |
| Doel:     | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 6                    |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Bempegaldesleukin                                      |
| Generieke naam: | Bempegaldesleukin                                      |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Keytruda                                               |
| Generieke naam: | Pembrolizumab                                          |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 13-10-2021             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 17-01-2022             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 11-03-2022             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 21-03-2022             |
| Soort:              | Amendement             |

## 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            | EUCTR2021-002461-18-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT04969861            |
| CCMO               | NL78582.028.21         |

## Resultaten

Datum resultaten gemeld: 25-08-2022

### Samenvatting resultaten

Trial never started

### Datum eerste publicatie onderzoek

27-07-2022