

## Tratamiento adyuvante con pembrolizumab frente a un placebo en participantes con carcinoma hepatocelular y respuesta radiológica completa tras resección quirúrgica o ablación local

<b>Estado</b> Reclutando	<b>Tipo de Participantes</b> Población especialmente vulnerable , Pacientes	<b>Rangos de Edad</b> Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b> Ambos	<b>Fases</b> Fase III	<b>Participantes esperados</b> 950
<b>Resultados</b> Sin resultados	<b>Bajo nivel intervención</b> No	<b>Enfermedad rara</b> No

## Información

### Identificador

2018-004800-20

### Enfermedad investigada

Es un estudio en carcinoma hepatocelular precoz, para evaluar la seguridad y la eficacia de pembrolizumab como tratamiento adyuvante

### Título Científico

Estudio de fase 3, doble ciego, con dos grupos, para evaluar la seguridad y la eficacia de pembrolizumab (MK-3475) frente a un placebo como tratamiento adyuvante en participantes con carcinoma hepatocelular y respuesta radiológica completa tras resección quirúrgica o ablación local (KEYNOTE-937)

### Justificación

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. Además, las tasas de incidencia y mortalidad están aumentando en la mayor parte del mundo, incluso en los Estados Unidos. A pesar de los avances en la detección precoz, el trasplante hepático y los tratamientos dirigidos contra el hígado, en torno al 30 % de los pacientes con CHC en un estadio inicial de la enfermedad disponen de opciones curativas potenciales.

La resección quirúrgica y la ablación local son estrategias potencialmente curativas y se asocian a tasas de supervivencia a los 5 años del 60 %-80 % (resección) y 40 %-70 % (ablación) [Bruix, J. 2011] [European Association for the Study of the Liver 2012] [Mazzaferro, V., et al 2014]. Sin embargo, la recidiva tumoral es frecuente y las tasas varían considerablemente en función de las características del tumor. En general, la resección quirúrgica y la ablación local se asocian a unas tasas de recidiva tumoral de aproximadamente el 50 % a los 3 años y el 70 % a los 5

and;os [Bruix, J. 2011] [European Association for the Study of the Liver 2012] [Mazzaferro, V., et al 2014] [Lu, L. C., et al 2014] [Bruix, J., et al 2015] [Bruix, J., et al 2014].

No existe ningún tratamiento de referencia en el contexto adyuvante del CHC despuís de estos procedimientos. Por tanto, esta poblaciín tiene una necesidad mídica insatisfecha de tratamiento adyuvante con el objetivo de prevenir la recidiva de la enfermedad y aumentar la supervivencia mediante la administraciín de tratamiento adyuvante con pembrolizumab.

---

### Objetivo Principal

- 1-Comparar la supervivencia sin recidiva (SSR).
- 2-Comparar la supervivencia global (SG).

---

### Variables de Evaluaciín Primaria

- 1-supervivencia sin recidiva (SSR).
- 2-supervivencia global (SG).

---

### Momentos temporales de evaluaciín primaria

- 1- Hasta 3 años aproximadamente
- 2- Hasta 6 años aproximadamente

---

### Objetivo Secundario

- A)Evaluar la seguridad y la tolerabilidad.
- B) Comparar el tiempo hasta el deterioro (THD) y la variaciín con respecto al momento basal de las puntuaciones de calidad de vida general según la escala de estado de salud general/calidad de vida de los cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y QLQ-HCC18 de la Organizaciín Europea para la Investigaciín y el Tratamiento del C&acacutencer (EORTC).
- C)Caracterizar utilidades de salud mediante las puntuaciones de utilidad de salud del cuestionario EQ-5D-5L (Cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones y 5 niveles).

---

### Variables de Evaluaciín Secundaria

- 1- Porcentaje de participantes que experimentan Acontecimientos adversos (AA).
- 2-Porcentaje de participantes quienes suspenden la intervenciín del estudio por AA.
- 3-variaciín con respecto al momento basal de las puntuaciones de calidad de vida general según la escala de estado de salud general/calidad de vida de los cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y QLQ-HCC18 de la Organizaciín Europea para la Investigaciín y el Tratamiento del C&acacutencer (EORTC).
4. Variaciín con respecto al momento basal en la escala de puntuaciones del mídulo de carcinoma hepatocelular del formulario de la Organizaciín Europea para la Investigaciín y el Tratamiento del C&acacutencer (EORTC)
5. Tiempo hasta el deterioro (THD) en la puntuaciín total y en la puntuaciín de la subescala del formulario EORTC-QLQ-C30
6. Tiempo hasta el deterioro (TTD) en el la escala de puntuaciín del formulario EORTC QLQ-HCC18
7. Variaciín con respecto al momento basal en la escala de puntuaciones de utilidad de salud del cuestionario europeo de calidad de vida (EuroQoL)-5 dimensiones, el cuestionario de 5 niveles (EQ-5D-5L) de puntuaciones de utilidad de salud

---

### Momentos temporales de evaluaciín secundaria

- 1-Hasta 6 años aproximadamente
-

2-Hasta 1 año aproximadamente

3-Desde el momento basal, el tiempo que transcurre hasta el último resultado reportado por el paciente (PRO). (hasta 5 años aproximadamente)

4-Desde el momento basal, el tiempo transcurrido hasta la última evaluación de los resultados reportados por el paciente (hasta 5 años aproximadamente)

5-Tiempo desde la última evaluación de los resultados reportados por el paciente (hasta 5 años aproximadamente)

6-Tiempo desde la última evaluación de los resultados reportados por el paciente (hasta 5 años aproximadamente)

7-Desde el momento basal, el tiempo transcurrido hasta la última evaluación de los resultados reportados por el paciente (hasta 5 años aproximadamente)

## Criterios de Inclusión

1. Diagnóstico de CHC documentado radiológicamente mediante los criterios AASLD (participantes sometidos a ablación sin biopsia previa; véase el apéndice 12) y/o anatomopatológicamente (participantes sometidos a ablación que no cumplan los criterios AASLD y participantes sometidos a resección quirúrgica); no podrán participar pacientes con los subtipos fibrolaminar, sarcomatoide o hepatocelular/colangiocarcinoma mixto. Además:

A. Riesgo intermedio (estadio IB), alto (estadio II, IIIA) o muy alto de recidiva (subtipos de estadio IIIB según se describe más adelante) según las directrices del American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edición, con adaptaciones en función de las características tumorales, según lo determinado en el informe anatomopatológico.

¿ Riesgo intermedio de recidiva: tumor solitario ¿ 2 y ¿ 3 cm sin invasión microvascular y de grado histológico que no sea 3 o 4.

¿ Riesgo alto de recidiva: tumor solitario ¿ 2 y < 10 cm con invasión microvascular o del mismo tamaño y de grado histológico 3 o 4, o múltiples tumores, ninguno de ellos > 10 cm, con independencia de la invasión microvascular o el grado histológico.

¿ Riesgo muy alto de recidiva: tumor único o tumores múltiples de cualquier tamaño que afectan a una rama importante de la vena porta o hepática, con independencia de la invasión microvascular o el grado histológico. No podrán participar pacientes con tumores en estadio IIIB con invasión directa de órganos adyacentes o con perforación del peritoneo visceral.

B. Respuesta radiológica completa tras ablación local (solo se permite la ablación por radiofrecuencia o microondas) y riesgo intermedio o alto de recidiva.

¿ Riesgo intermedio de recidiva: Tumor solitario ¿ 2 y ¿ 3 cm.

¿ Riesgo alto de recidiva: 2-4 tumores, todos ellos ¿ 2 y ¿ 3 cm, o un tumor solitario > 3 y ¿ 5 cm.

B. Respuesta radiológica completa tras ablación local (solo se permite la ablación por radiofrecuencia o microondas) y riesgo intermedio o alto de recidiva.

¿ Riesgo intermedio de recidiva: Tumor solitario ¿ 2 y ¿ 3 cm.

¿ Riesgo alto de recidiva: 2-4 tumores, todos ellos ¿ 2 y ¿ 3 cm, o un tumor solitario > 3 y ¿ 5 cm.

2. No podrán haber transcurrido más de 6 semanas entre la fecha de la estadificación y la fecha de la resección quirúrgica o ablación local. La estadificación se basa en la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) inicial.

3. Presencia de un estudio de imagen de elegibilidad (TC de tórax, TC trifásica o RM de abdomen y TC o RM de pelvis) que confirme una respuesta radiológica completa ¿ 4 semanas después de la resección quirúrgica completa o ablación local. La aleatorización deberá tener lugar en las 12 semanas siguientes a la fecha de la resección quirúrgica o ablación local.

4. Ausencia de signos radiológicos de enfermedad antes de la inclusión, según la evaluación del investigador.

5. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 en los 7 días previos al día 1 del ciclo 1 (apéndice 9).

6. Puntuación hepática de clase A de Child-Pugh (5 a 6 puntos) en los 7 días previos al día 1 del ciclo 1 (véase la sección 8.3.4).

7. Concentración de AFP inferior a 400 ng/ml en los 28 días previos al día 1 del ciclo 1 (cuando se disponga de varios valores de AFP en los 28 días previos al día 1 del ciclo 1, todos ellos deberán ser inferiores a 400 ng/ml).

8. Concentración de AFP disponible en el momento del diagnóstico inicial antes de la resección o ablación (cuando se disponga de varios valores de AFP antes de la resección o ablación, se introducirá en el CRDe el valor más próximo a la fecha de resección o ablación).

9. Infección pasada o en curso por el VHC. Los participantes deberán haber completado el tratamiento al menos un mes antes del día 1 del ciclo 1.

10. Hepatitis B controlada, siempre que se cumplan los criterios siguientes:

¿ Tratamiento antiviral contra el VHB administrado durante al menos 4 semanas y carga viral del VHB inferior a 100 UI/ml antes de la primera dosis de la intervención del estudio. Los participantes en tratamiento activo contra el VHB que presenten una carga viral inferior a 100 UI/ml deberán mantener el mismo tratamiento durante toda la intervención del estudio.

¿ Sin embargo, los participantes que den positivo para anti-HBc, negativo para HBsAg y negativo o positivo para anti-HBs y que tengan una carga viral del VHB inferior a 100 UI/ml no precisarán profilaxis antiviral contra el VHB.

11. Recuperación adecuada de la toxicidad y/o las complicaciones de la intervención local (resección quirúrgica o ablación local) antes de iniciar la intervención del estudio

12. El participante es un varón o una mujer de 18 años o más de edad en el momento de firmar el consentimiento informado

13. El uso de anticonceptivos por los varones deberá cumplir la normativa local sobre métodos anticonceptivos para los participantes en estudios clínicos.

14. El uso de anticonceptivos por las mujeres RESTO LEER Protocolo

## Criterios de Exclusión

1. Presencia de otra neoplasia maligna conocida que está en progresión o que ha necesitado tratamiento antineoplásico activo (incluida hormonoterapia) o cirugía en los tres últimos años.

2. Hemorragia por varices esofágicas o gástricas en los 6 últimos meses. Todos los participantes cirróticos se someterán a un cribado de varices esofágicas mediante endoscopia alta, a menos que dicha evaluación se haya realizado en los 12 meses previos al día 1 del ciclo 1. De existir varices, deberán tratarse conforme a las normas del centro antes de iniciar la intervención del estudio.

3. Presencia de ascitis clínicamente evidente en la exploración física.

4. Diagnóstico clínico de encefalopatía hepática en los 6 últimos meses. No podrán participar pacientes tratados con rifaximina o lactulosa para controlar la encefalopatía hepática con independencia del momento en que se haya diagnosticado dicha encefalopatía.

5. Recepción de tratamiento local para ablación hepática distinta de la ablación por radiofrecuencia o microondas (es decir, ablación con alcohol, quimioembolización transcatóter [QETA], embolización transcatóter [ETC], infusión arterial hepática [IAH], radioterapia local/radioterapia corporal estereotáctica [RTCE] o radioembolización).

6. Antecedentes de neumonitis (no infecciosa) que precisó la administración de esteroides o presencia de una neumonitis activa.

7. Infección activa con necesidad de tratamiento sistémico.

8. Infección activa doble por el VHB (HBsAg (+) y/o ADN del VHB detectable) y el VHC (anti-VHC (+) y ARN del VHC detectable) en el momento de incorporación al estudio.

9. Infección activa doble por el VHB y VHD en el momento de incorporación al estudio.

10. Antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No será necesario realizar pruebas de VIH a menos que lo exijan las autoridades sanitarias locales. Véanse en el apéndice 7 los requisitos específicos de cada país.

11. Antecedentes de tuberculosis activa (Bacillus tuberculosis).

12. Tratamiento previo con un fármaco anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2 o con un fármaco dirigido contra otro receptor de los linfocitos T estimulador o coinhibidor (como CTLA-4, OX-40 o CD137).

13. Tratamiento antineoplásico sistémico previo contra el CHC, incluidos fármacos en investigación.

14. Recepción activa de cualquiera de los siguientes tratamientos concomitantes prohibidos (véase la sección 6.5):

¿ Tratamiento antineoplásico sistémico con quimioterapia o productos biológicos.

¿ Inmunoterapia no especificada en este protocolo.

¿ Fármacos en investigación distintos de pembrolizumab.

¿ Radioterapia.

¿ Tratamiento quirúrgico oncológico.

¿ Glucocorticoides sistémicos por un motivo distinto de la paliación de los síntomas de un AA del que se sospeche una etiología inmunológica. Se permite el uso de esteroides inhalados o tópicos y de esteroides sistémicos en una dosis ¿ 10 mg/día de prednisona o equivalente. Excepción: podrán utilizarse esteroides como premedicación antes de un estudio de imagen.

15. Recepción de una vacuna de microorganismos vivos en los 30 días previos a la administración de la primera dosis de la intervención del estudio. Algunos ejemplos de vacunas de microorganismos vivos son, entre otros, los

siguientes: vacuna contra el sarampión, antiparotídica, antirubeólica, contra la varicela/zóster, contra la fiebre amarilla, antirrábica, bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y antitifoidea. Las vacunas inyectables contra la gripe estacional contienen, por lo general, virus muertos y están permitidas; en cambio, las vacunas antigripales intranasales (p. ej., FluMist®, [vacuna antigripal de virus vivos, AstraZeneca]) son vacunas de virus vivos atenuados y no están permitidas.

16. Participación activa o pasada en un estudio de un fármaco en investigación o uso de un dispositivo en investigación en las cuatro semanas previas al día 1 del ciclo 1.

17. Diagnóstico de inmunodeficiencia o recepción de tratamiento sistémico crónico con esteroides (en dosis superiores a 10 mg diarios de prednisona o un equivalente) o cualquier otra forma de tratamiento inmunodepresor en los siete días previos al día 1 del ciclo 1.

18. Presencia de hipersensibilidad grave (grado  $\geq$  3) a pembrolizumab y/o a cualquiera de sus excipientes.

19. Presencia de una enfermedad autoinmunitaria activa que ha precisado tratamiento sistémico (es decir, fármacos modificadores de la enfermedad, corticoides o inmunodepresores) en los dos últimos años. Nota: El tratamiento de reposición (por ejemplo, tiroxina, insulina o corticoides en dosis fisiológicas por insuficiencia suprarrenal o hipofisaria) no se considera una forma de tratamiento sistémico y se permitirá su uso. 20. Antecedentes o datos presentes de cualquier proceso, tratamiento o anomalía analítica que, en opinión del investigador responsable del tratamiento, podría confundir los resultados del estudio, dificultar la participación durante la totalidad del estudio

RESTO LEER Protocolo

## Calendario

(Última actualización: 12/08/2019)

<b>Autorización</b> <b>21/05/2019</b>	<b>Inicio de Ensayo</b> <b>23/05/2019</b>	<b>Inclusión Primer Paciente</b> <b>24/06/2019</b>	<b>Interrumpido</b> <b>No aportado</b>	<b>Reiniciado</b> <b>No aportado</b>
<b>Fin de reclutamiento</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (España)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (Global)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo en España</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo global</b> <b>No aportado</b>

## Promotor

**Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. Estados Unidos**

One Merck Drive PO Box 100 08889-0100 Whitehouse Station, New Jersey

---

**Contact Person**

Merck Sharp & Dohme de España S.A. - Investigación Clínica

+34 91 3210600

+34 91 3210590

[ensayos\\_clinicos@merck.com](mailto:ensayos_clinicos@merck.com)

---

Monetary support: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. |

## Centros

Activo (21/05/2019)

### COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Santiago de Compostela  
CORUÑA

Activo (12/07/2019)

### HOSPITAL GENERAL DE ASTURIAS

Oviedo  
ASTURIAS

Activo (21/05/2019)

### HOSPITAL GENERAL DEL H.U. VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla  
SEVILLA

Activo (25/05/2019)

### HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid  
MADRID

Activo (15/07/2019)

### HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid  
MADRID

Activo (16/07/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona  
BARCELONA

Activo (12/05/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián  
GUIPÚZCOA

Activo (23/05/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid  
MADRID

Activo (21/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA  
DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

## Medicamentos

**PEMBROLIZUMAB**

Solución para perfusión

Principios Activos: PEMBROLIZUMAB|

Experimental

**KEYTRUDA (pembrolizumab, MK-3475)**

Solución para perfusión

Principios Activos: PEMBROLIZUMAB|

Experimental

Sin resultados



## Adjuvant Therapy with Pembrolizumab Versus Placebo in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete Radiological Response after Surgical Resection or Local Ablation

<b>State</b> Recruiting	<b>Type of participants</b> Population especially vulnerable , Patient	<b>Age Ranges</b> Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b> Both	<b>Phases</b> Phase III	<b>Expected Participants</b> 950
<b>Results</b> No results	<b>Low level of intervention</b> No	<b>Rare disease</b> No

## Information

### Identifier

2018-004800-20

### Investigated Disease

This is a study in early HCC (liver cancer) to evaluate the safety and efficacy of pembrolizumab as adjuvant therapy

### Scientific Title

A Phase 3 Double-blinded, Two-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete Radiological Response after Surgical Resection or Local Ablation (KEYNOTE-937)

### Rationale

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer deaths worldwide. Furthermore, incidence and mortality rates are increasing in most parts of the world, including in the United States. Despite advances in early detection, liver transplantation and liver-directed therapies, about 30% of HCC patients who present with early disease stage have potential curative options. Surgical resection and local ablation are potentially curative strategies and are associated with 5-year survival rates of 60%–80% (resection) and 40%–70% (ablation) [Bruix, J. 2011] [European Association for the Study of the Liver 2012] [Mazzaferro, V., et al 2014]. However, tumor recurrence is common, and rates varies widely based on tumor features. Surgical resection and local ablation overall are associated with tumor recurrence rates of approximately 50% at 3 years and 70% at 5 years [Bruix, J. 2011] [European Association for the Study of the Liver 2012] [Mazzaferro, V., et al 2014] [Lu, L. C., et al 2014] [Bruix, J., et al 2015] [Bruix, J., et al 2014].

There is no standard of care in the adjuvant setting of HCC after these procedures. This population thus has an

unmet medical need for adjuvant therapy with the goal of preventing disease recurrence and increasing survival by providing treatment with adjuvant pembrolizumab.

---

### Main Objective

- A) To compare Recurrence-Free Survival (RFS)
- B) To compare Overall Survival (OS)

---

### Primary Endpoints

- 1. Recurrence-Free Survival (RFS)
- 2. Overall Survival (OS)

---

### Temporary moments of secondary assessment

- 1. Up to ~3 years
- 2. Up to ~6 years

---

### Secondary Objective

- A) To evaluate the safety and tolerability
- B) To compare time to deterioration (TTD) and score change from baseline in global quality of life (QoL) using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) global health status/QoL scale and EORTC QLQ-HCC18
- C) To characterize health utilities using the EuroQoL-5 Dimension Questionnaire, 5-Level (EQ-5D-5L) health utility scores

---

### Secondary Endpoints

- 1. Percentage of participants who experience an adverse event (AE)
- 2. Percentage of participants who discontinue study treatment due to an AE
- 3. Change from Baseline in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) Overall Scores and Subscale Scores
- 4. Change from Baseline in EORTC QLQ-Hepatocellular Carcinoma Module (EORTC QLQ-HCC18) Scale Score
- 5. Time to Deterioration (TTD) in the EORTC-QLQ-C30 Overall Scores and Subscale Scores
- 6. Time to Deterioration (TTD) in the EORTC QLQ-HCC18 Scale Score
- 7. Change from Baseline in European Quality of Life (EuroQoL)-5 Dimensions, 5-level Questionnaire (EQ-5D-5L) Health Utility Score

---

### Temporary moments of secondary assessment

- 1. Up to ~6 years
  - 2. Up to ~1 year
  - 3. Baseline, time of last patient reported outcome (PRO) assessment (up to ~5 years)
  - 4. Baseline, time of last PRO assessment (up to ~5 years)
  - 5. Time of last PRO assessment (up to ~5 years)
  - 6. Time of last PRO assessment (up to ~5 years)
  - 7. Baseline, time of last PRO assessment (up to ~5 years)
-

## Inclusion criteria

1. Has a diagnosis of HCC documented radiologically by AASLD criteria (participants undergoing ablation without a prior biopsy) and/or pathologically (participants undergoing ablation and not meeting AASLD criteria, and participants undergoing surgical resection); fibrolamellar, sarcomatoid and mixed hepatocellular/cholangiocarcinoma subtypes are not eligible and:

A. Has an intermediate risk (Stage IB), high risk (Stage II, IIIA) or very high risk of recurrence (subtypes of Stage IIIB as described below) as per American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition with adaptations based on tumor characteristics as established by the pathology report

- Intermediate risk of recurrence: solitary tumor  $\leq 2$  cm and  $\leq 3$  cm without microvascular invasion and not histologic grade 3 or 4

- High risk of recurrence: solitary tumor  $\leq 2$  and  $< 10$  cm with microvascular invasion or same size and histologic grade 3 or 4, or multiple tumors, none  $> 10$  cm, regardless of microvascular invasion or histologic grade

- Very high risk of recurrence: single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal or hepatic vein, regardless of microvascular invasion or histologic grade. Stage IIIB tumor(s) with direct invasion of adjacent organs or with perforation of visceral peritoneum will not be eligible

OR

B. Has a complete radiological response after local ablation (only radiofrequency or microwave ablation are allowed) and intermediate or high risk of recurrence

- Intermediate risk of recurrence: Solitary tumor  $\leq 2$  cm and  $\leq 3$  cm

- High risk of recurrence: 2-4 tumors, all  $\leq 2$  cm and  $\leq 3$  cm or one solitary tumor  $> 3$  cm and  $\leq 5$  cm

2. No more than 6 weeks must have elapsed between the date of the staging and the date of surgical resection or local ablation. Staging is based on the initial computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI)

3. Has an eligibility scan (CT of the chest, triphasic CT scan or MRI of the abdomen, and CT or MRI of the pelvis) confirming complete radiological response  $\leq 4$  weeks after complete surgical resection or local ablation. Randomization needs to occur within 12 weeks of the date of surgical resection or local ablation

4. Has no radiologic evidence of disease prior to enrollment as per investigator assessment

5. Has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 within 7 days prior to C1D1

6. Has a Child-Pugh class A liver score (5 to 6 points) within 7 days prior to C1D1

7. Has AFP concentration lower than 400 ng/mL within 28 days prior to C1D1 (if there are several AFP values available within 28 days prior to C1D1, all values should be below 400 ng/mL) 8. Has AFP concentration at initial diagnosis prior to resection or ablation available 9. Has a past or ongoing HCV infection. Participants must have completed their treatment at least 1 month prior to C1D1

10. Has controlled hepatitis B, as long as they meet the following criteria:

- Antiviral therapy for HBV must be given for at least 4 weeks and HBV viral load must be less than 100 IU/mL prior to first dose of study intervention. Participants on active HBV therapy with viral loads under 100 IU/mL should stay on the same therapy throughout study intervention

- However, participants who are anti-HBc (+), negative for HbsAg, and negative or positive for anti-HBs, and who have an HBV viral load under 100 IU/mL, do not require HBV anti-viral prophylaxis

11. Has recovered adequately from toxicity and/or complications from the local intervention (surgical resection or local ablation) prior to starting study intervention

12. Is male or female, at least 18 years of age at the time of signing the informed consent

13. Contraceptive use by men should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies

14. Contraceptive use by women should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies

15. Participant (or legally acceptable representative if applicable) provides written informed consent for the study and agrees to RFS, DMFS, TTR and OS data collection until the study endpoints are reached. The participant may also provide consent for future biomedical research; however, the participant may participate in the main study without participating in future biomedical research

16. All participants who undergo surgical resection will be required to submit a tumor tissue sample during Screening. Confirmation of the tumor tissue sample adequacy at a central pathology laboratory is not required prior to enrollment. Participants who undergo local ablation are encouraged to submit a tumor tissue sample (and surrounding non-tumor tissue if available) during Screening if available

17. Has adequate organ function

## Exclusion criteria

1. Has a known additional malignancy that is progressing or has required active antineoplastic treatment (including hormonal) or surgery within the past 3 years
2. Has had esophageal or gastric variceal bleeding within the last 6 months. All cirrhotic participants will be screened for esophageal varices with an upper endoscopy, unless such assessment has been performed in the past 12 months before C1D1. If varices are present, they should be treated according to institutional standards before starting study intervention
3. Has clinically apparent ascites on physical examination
4. Has had clinically diagnosed hepatic encephalopathy in the last 6 months. Participants on rifaximin or lactulose to control their hepatic encephalopathy regardless of when the diagnosis of hepatic encephalopathy occurred are not eligible
5. Has received local therapy to liver ablation other than with radiofrequency or microwave ablation (ie alcohol ablation, transcatheter chemoembolization [TACE], transcatheter embolization [TAE], hepatic arterial infusion [HAI], local radiation/Stereotactic Body Radiation Therapy [SBRT] or radioembolization)
6. Has a history of (noninfectious) pneumonitis that required steroids or has current pneumonitis
7. Has an active infection requiring systemic therapy
8. Has dual active HBV infection (HbsAg (+) and /or detectable HBV DNA) and HCV infection (anti-HCV Ab (+) and detectable HCV RNA) at study entry
9. Has dual active HBV infection and HDV at the study entry
10. Has a known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection. No HIV testing is required unless mandated by local health authority
11. Has a known active tuberculosis (TB; Bacillus tuberculosis)
12. Has received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti PD-L2 agent or with an agent directed to another stimulatory or co-inhibitory T-cell receptor (eg, CTLA-4, OX-40, CD137)
13. Has received prior systemic anti-cancer therapy for HCC including investigational agents
14. Is receiving any of the following prohibited concomitant therapies:
  - Antineoplastic systemic chemotherapy or biological therapy
  - Immunotherapy not specified in this protocol
  - Investigational agents other than pembrolizumab
  - Radiation therapy
  - Oncological surgical therapy
  - Systemic glucocorticoids for any purpose other than to modulate symptoms from an AE that is suspected to have an immunologic etiology. Inhaled or topical steroids are allowed, and systemic steroids at doses  $\leq$  10 mg/day prednisone or equivalent are allowed. Exception: steroids may be used for premedication prior to imaging
15. Has received a live vaccine within 30 days prior to the first dose of study intervention. Examples of live vaccines include, but are not limited to, the following: measles, mumps, rubella, varicella/zoster (chicken pox), yellow fever, rabies, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), and typhoid vaccine. Seasonal influenza vaccines for injection are generally killed virus vaccines and are allowed; however, intranasal influenza vaccines (eg, FluMist®, [Influenza Vaccine Live, AstraZeneca]) are live attenuated vaccines and are not allowed
16. Is currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to C1D1
17. Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving chronic systemic steroid therapy (in dosing exceeding 10 mg daily of prednisone equivalent) or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to C1D1
18. Has severe hypersensitivity ( $\geq$  Grade 3) to pembrolizumab and/or any of its excipients
19. Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years (ie, with use of disease modifying agents, corticosteroids or immunosuppressive drugs)
20. Has a history or current evidence of any condition, therapy, or laboratory abnormality that might confound the results of the study, interfere with the participant's participation for the full duration of the study, or is not in the best interest of the participant to participate, in the opinion of the treating investigator
21. Has a known psychiatric or substance abuse disorder that would interfere with the participant's ability to cooperate with the requirements of the study
22. Is pregnant or breastfeeding or expecting to conceive or father children within the projected duration of the study, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of study intervention
23. Has had an allogenic tissue/solid organ transplant

## Calendar

(Last Update: 12/08/2019)

<b>Authorization</b> <b>21/05/2019</b>	<b>Start of Trial</b> <b>23/05/2019</b>	<b>First patient inclusion</b> <b>24/06/2019</b>	<b>Halted</b> <b>Not aported</b>	<b>Restarted</b> <b>Not aported</b>
---	--	---	-------------------------------------	--

<b>End of recruitment</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature End (Global)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Global)</b> <b>Not aported</b>
---	--	---	--	---

## Sponsor

**Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. Estados Unidos**

One Merck Drive PO Box 100 08889-0100 Whitehouse Station, New Jersey

**Contact Person**

Merck Sharp & Dohme de España S.A. - Investigación Clínica

+34 91 3210600

+34 91 3210590

ensayos\_clinicos@merck.com

Monetary support: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. |

## Sites

*Active (21/05/2019)*

**COMPLEXO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO DE SANTIAGO**

Santiago de Compostela  
CORUÑA

*Active (12/07/2019)*

**HOSPITAL GENERAL DE ASTURIAS**

Oviedo  
ASTURIAS

*Active (21/05/2019)*

**HOSPITAL GENERAL DEL H.U. VIRGEN  
DEL ROCÍO**

Sevilla  
SEVILLA

*Active (25/05/2019)*

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO  
GREGORIO MARAÑÓN**

Madrid  
MADRID

*Active (15/07/2019)*

**HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL**

Madrid  
MADRID

*Active (16/07/2019)*

**HOSPITAL UNIVERSITARI VALL  
D'HEBRON**

Barcelona  
BARCELONA

*Active (12/05/2019)*

**HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DONOSTIA-DONOSTIA  
UNIBERTSITATE OSPITALEA**

Donostia/San Sebastián  
GUIPÚZCOA

*Active (23/05/2019)*

**HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ**

Madrid  
MADRID

Active (31/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA  
DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

## Medication

**PEMBROLIZUMAB**

Solución para perfusión

Active Principles: PEMBROLIZUMAB|

Experimental

**KEYTRUDA (pembrolizumab, MK-3475)**

Solución para perfusión

Active Principles: PEMBROLIZUMAB|

Experimental

No results