

Een gerandomiseerd, open-label platformonderzoek in fase 2 met een masterprotocol ter beoordeling van nieuwe immuuntherapiecombinaties bij deelnemers met eerder onbehandelde, lokaal gevorderde/metastatische programmed death ligand 1-geselecteerde niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 05-08-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505057-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In deze studie wordt gekeken hoe veilig de combinatie van de experimentele geneesmiddelen dostarlimab, belrestotug en GSK6097608...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51766

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

213824 - Long Platform

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dostarlimab, Longkanker, NSCLC

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het evalueren van de anti-tumor activiteit van nieuwe immunotherapie combinaties vergeleken met pembrolizumab in deelnemers met PD-L1-hoge NSCLC.

Secundaire uitkomstmaten

- * Onderzoeken van de dosis-respons relatie van nieuwe immunotherapie combinaties in een range van verschillende doses van de nieuwe componenten en een vaste dosis van dostarlimab.
- * Verder onderzoeken van klinische activiteit van nieuwe immunotherapie combinaties vergeleken met pembrolizumab in deelnemers met PD-L1-hoge NSCLC.
- * Evalueren van anti-tumor activiteit van nieuwe immunotherapie combinaties door behandel-armen te vergelijken in hun bijdrage van de componenten van de combinatie strategieën.
- * Verder karakteriseren van de veiligheid van nieuwe immunotherapie combinaties.
- * Bepalen van de immunogeniciteit van individuele middelen vergeleken met nieuwe immunotherapie combinaties.

* Karakteriseren van de PK eigenschappen van nieuwe immunotherapie combinaties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PD-(L)1-remmers hebben werkzaamheid aangetoond voor een groot aantal tumoren, waaronder NSCLC. Ondanks de voordelen van PD-(L)1-remmers reageert minder dan de helft van de deelnemers met PD-L1-hoge metastatische NSCLC op PD-(L)1-antagonisten en bij degenen die wel reageren is er doorgaans binnen een jaar sprake van progressie. De immuunrespons tegen kanker is een proces dat uit meerdere stappen bestaat. Het wordt verwacht dat tumoren vaak overvloedige mechanismen gebruiken om de antitumorale immuunrespons te blokkeren. In deze gevallen zijn waarschijnlijk combinatiebehandelingen nodig. Dit protocol is vastgelegd om de voordelen van nieuwe immuuntherapiecombinaties te beoordelen in de eerstelijnsbehandeling van PD-L1-hoge NSCLC.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505057-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In deze studie wordt gekeken hoe veilig de combinatie van de experimentele geneesmiddelen dostarlimab, belrestotug en GSK6097608 is bij patiënten met niet eerder behandelde, gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker. En hoe goed de combinatie werkt. We vergelijken het effect van de combinaties (dostarlimab en belrestotug met of zonder GSK6097608) met het effect van dostarlimab alleen. Ook kijken we welke dosis belrestotug het beste werkt in combinatie met dostarlimab. We testen belrestotug in verschillende sterktes bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker. De hierboven genoemde experimentele middelen worden ook vergeleken met het onderzoeksgeneesmiddel pembrolizumab (KEYTRUDA) van Merck (hierna de 'controle' genoemd in deze informatiebrief omdat dit de standaardbehandeling is die is goedgekeurd voor dit type longkanker).

Onderzoeksopzet

Deelnemers die in aanmerking komen, krijgen een monotherapie met immunotherapie (pembrolizumab of dostarlimab) of een combinatie van immunotherapie (substudies). Elk combinatieregime voor immunotherapie zal in een afzonderlijk deelonderzoek plaatsvinden. Extra nieuwe immunotherapie-combinatieregime-armen kunnen worden toegevoegd als subonderzoeken via protocolwijziging(en) op basis van opkomende niet-klinische en klinische gegevens uit andere onderzoeken.

Deelnemers zullen in eerste instantie een screeningsperiode van maximaal 28 dagen ingaan. In aanmerking komende deelnemers worden in variërende verhoudingen gerandomiseerd naar de combinatiearmen of de monotherapiearmen; de randomisatieratio zal afhangen van welke armen zich op een bepaald moment actief inschrijven voor het onderzoek en het aantal deelnemers dat aan deze armen deelneemt. De inschrijving voor een subonderzoek wordt stopgezet wanneer de beoogde steekproefomvang voor het subonderzoek is bereikt of als er eerder een beslissing is genomen (bijvoorbeeld op basis van nieuwe veiligheidsgegevens) om de inschrijving stop te zetten. De inschrijving in de pembrolizumab- en de dostarlimab-monotherapie-arm zal worden stopgezet wanneer alle subonderzoeken zijn gestopt met het inschrijven van deelnemers.

Aangezien het onderzoek gebruik maakt van een hoofdprotocolontwerp, staat de steekproefomvang niet vast. Het aanvankelijke aantal deelnemers dat zal worden ingeschreven wordt geschat op ongeveer 300. Ongeveer 60 deelnemers zullen worden ingeschreven in elk van de pembrolizumab- en dostarlimab-monotherapie-armen. Ongeveer 120 deelnemers zullen worden gerandomiseerd naar deelonderzoek 1 (ongeveer 30 in elk van deelonderzoek 1A en deelonderzoek 1C en ongeveer 60 in deelonderzoek 1B) en ongeveer 60 naar deelonderzoek 2. Er kunnen aanvullende nieuwe combinatieregimes voor immunotherapie worden toegevoegd als deelonderzoeken, of er kunnen aanvullende dosisregimes worden toegevoegd. binnen een deelonderzoek via protocolwijziging(en) worden toegevoegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De toegewezen onderzoeksinterventie wordt uitgevoerd volgens de toepasselijke SoA. Voor deelnemers die deelnamen aan de monotherapiearm met pembrolizumab bedraagt de behandelingsduur tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of stopzetting, met een maximale totale duur van ongeveer 2 jaar. De behandeling met pembrolizumab kan langer dan 2 jaar duren in landen waar voortgezet gebruik van pembrolizumab na 2 jaar is goedgekeurd in overeenstemming met de zorgstandaard, volgens de lokale voorschrijfinformatie en na goedkeuring van de sponsor. Voor deelnemers die deelnamen aan de dostarlimab monotherapie-arm of de substudies met immunotherapiecombinaties, zal de behandelingsduur duren tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of terugtrekking. Naar goeddunken van de onderzoeker en met goedkeuring van de sponsor/medische monitor, mogen deelnemers de studieinterventie voortzetten nadat aan de RECIST 1.1-criteria voor PD is voldaan als ze voldoen aan alle criteria voor klinische stabiliteit zoals gepresenteerd in paragraaf 7.1.1 en geïnformeerde toestemming geven voor voortzetting van de studieinterventie na PD per HERHAAL 1.1. Ongeacht het klinische voordeel bedraagt de maximale totale behandelingsduur ongeveer 2 jaar voor deelnemers die pembrolizumab krijgen na de initiële PD, tenzij anders toegestaan door de toepasselijke lokale voorschrijfinformatie en de sponsor.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie

Dostarlimab

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor (meer dan 1 op de 10 mensen):

- Bloedarmoede. Dit komt door afname van rode bloedcellen, en geeft vermoeidheid, kortademigheid en kan soms een bloedtransfusie nodig maken
- Traag werkende schildklier
- Misselijkheid
- Braken
- Diarree
- Jeukende huid
- Koorts
- Huiduitslag
- Toegenomen leverwaarden in het bloed

De volgende bijwerkingen komen vaak voor (tot 1 op de 10 mensen):

- Bijnier insufficiëntie. Dit betekent dat er te weinig bijnierhormonen gemaakt worden, met als symptomen een lage bloeddruk en gevoel van zwakte
- Te snel werkende schildklier
- Longontsteking, met symptomen als kortademigheid en moeilijker ademen
- Alvleesklierontsteking. Dit gaat gepaard met hevige pijn in de bovenbuik, wat ernstig kan zijn, en veroorzaakt misselijkheid en braken, koorts en versnelde hartslag
- Ontsteking van de dikke darm. Dit kan buikpijn of diarree geven
- Spierpijn
- Koude rillingen
- Ontsteking van de lever

De volgende bijwerkingen komen weinig voor (tot 1 op de 100 mensen):

- Afbraak van de rode bloedcellen. Dit wordt auto-immuun hemolytische anemie genoemd. Dit kan vermoeidheid, duizeligheid, geelzucht of versnelde hartslag kan geven
- Ontsteking van de schildklier
- Ontsteking van de hypofyse (een klier in de hersenen die veel hormonen aanmaakt)
- Ontsteking van de hersenen
- Ernstig verhoogde bloedsuikerwaarde door ongecontroleerde diabetes (ketoacidose)
- Suikerziekte type 1 (Insuline afhankelijke diabetes)
- Ontsteking van het oog. Dit kan roodheid, wazig zicht of verlies van het zicht veroorzaken
- Spierpijn in meerdere spieren met ontsteking, genaamd polymyalgia reumatica
- Ontsteking van de nieren
- Aantasting van het zenuwstelsel, wat leidt tot onvoldoende functioneren van spieren. Symptomen zijn zakkende oogleden, dubbelzien en slikproblemen (Myasthenia gravis).
- Immune gemiddelde artritis. Dit is een ontsteking van de gewrichten die pijn kan veroorzaken.
- Ontsteking van het maagslijmvlies

- Ontsteking van de slokdarm
- Ontsteking van de dunne darm
- Ontsteking van de bloedvaten in het maag-darm stelsel
- Ontsteking van spieren, wat zwakte, zwelling en pijn kan geven.
- Ontsteking in het hele lichaam. Dit gaat gepaard met of temperatuurverhoging (koorts) of -verlaging (ondertemperatuur), lage bloeddruk, versnelde hartslag, toegenomen ademhalingsfrequentie, en een hoog of juist laag aantal witte bloedcellen. Deze aandoening heet systemische inflammatoire respons syndroom (SIRS).
- Infuus gerelateerde reacties. Deze kunnen optreden in de 24 uur na het krijgen van een intraveneus infuus, maar kunnen ook nog optreden tot 2 weken erna. Infuus gerelateerde reacties zijn: duizeligheid, flauwvallen, flushing (rood en warm worden van het gelaat), huiduitslag, koorts, koude rillingen, kortademigheid, verhoogde of verlaagde bloeddruk, versnelde hartslag, zwelling van lippen, tong of gelaat, misselijkheid, rugpijn of pijn rondom de infuus prikplaats. Infuus gerelateerde reacties zijn weliswaar zeldzaam en omkeerbaar, maar zijn ook zeer ernstig en potentieel levensbedreigend. De volgende bijwerkingen komen zeer weinig voor (tot 1 op de 1000 mensen) en kunnen ernstig zijn:
 - Hemofagocytische lymfocytose. Dit betekent dat er sprake is van een overactief immuunsysteem, waarbij de eigen afweercellen de weefsels en organen beschadigen. Dit kan leiden tot een oncontroleerbare koorts, vergroting van de milt, lage aantallen bloedcellen en afwijkingen in de leverwaarden in het bloed. Deze ziekte kan dodelijk zijn.
 - Guillain-Barré syndroom. Dit is een neurologische ziekte waarbij het eigen immuunsysteem de eigen zenuwbanen aanvalt. Dit leidt tot tintelingen in voeten en handen, pijn, spierzwakte en problemen met de coördinatie van bewegingen.
 - Perifere motorische neuropathie: spierzwakte, spiertrillingen, spierkrampen of bewegingsbeperking (verlamming)
 - Eosinofiele fasciitis: spierpijn en spierzwakte, gezwollen, rode of verdikte huid

Belrestotug

Belrestotug kan ook bijwerkingen hebben die we nu nog niet weten. Op basis van het andere onderzoeken met belrestotug hebben we de meest voorkomende bijwerkingen kunnen registreren.

De onderstaande bijwerkingen treden zeer vaak op bij meer dan 1 op de 10 van de deelnemers en betreffen:

- Huiduitslag: verandering van kleur, uiterlijk of textuur van een deel van uw huid
- Jeukende huid
- Infusiegerelateerde reacties (beschreven in sectie *Infusiegerelateerde reacties* te vinden op pagina 29).

GSK6097608

Tot 16 april 2023 is GSK6097608 onderzocht bij 95 patiënten met lokaal gevorderde, recidiverende of gemetastaseerde solide tumoren in klinische onderzoeken. In deze onderzoeken kregen ongeveer 36 patiënten GSK6097608 als

monotherapie.

Zoals bij elk medicijn kan de behandeling met GSK6097608 tijdelijke en/of blijvende bijwerkingen of ongemakken veroorzaken. Ook kunnen onvoorziene bijwerkingen voorkomen.

De bijwerkingen die zijn gemeld bij GSK6097608 als monotherapie worden hieronder vermeld.

De onderstaande bijwerkingen worden als zeer veel voorkomend beschouwd bij patiënten die GSK6097608 gebruikten (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Vermoeidheid
- Rillingen

Omdat GSK6007608 nog wordt onderzocht, kunnen er andere momenteel onbekende bijwerkingen optreden.

Combinatie Dostarlimab en Belrestotug

Zoals bij elk geneesmiddel kan de behandeling met dostarlimab in combinatie met belrestotug leiden tot tijdelijke en/of blijvende bijwerkingen of ongemakken.

Ook kunnen onvoorziene bijwerkingen voorkomen.

De onderstaande bijwerkingen treden zeer vaak voor bij meer dan 1 op de 10 van de deelnemers die belrestotug in combinatie met dostarlimab namen:

- Huiduitslag: verandering van kleur, uiterlijk of textuur van een deel van uw huid

- Jeukende huid

- Infusiegerelateerde reacties (beschreven in sectie *Infusiegerelateerde reacties* te vinden op pagina 29 van de proefpersoneninformatie (ICF)).

De onderstaande bijwerkingen komen vaak voor bij deelnemers die belrestotug in combinatie met dostarlimab kregen (tot 1 op de 10 mensen):

- Ontsteking van de dikke darm kan buikpijn of diarree geven

- Een ontsteking van de hartspier kan worden opgespoord door middel van een bloedtest (of andere tests). Deze aandoening kan zich voordoen zonder enige symptomen, of kan de volgende symptomen veroorzaken: snelle/langzame of onregelmatige hartslag, hartkloppingen, zwakke pols, zweten, bleke huid, lage bloeddruk, plotseling verlies bewustzijnsverlies (flauwvallen), licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, pijn op de borst, kortademigheid, moeite met ademen tijdens het liggen, zwelling in enkels of benen, spierpijn, spierzwakte, vermoeidheid en/of verminderde hartfunctie die ernstig kan zijn (cardiogene schok). Mogelijk is een klein apparaatje dat in de borstkas wordt geplaatst (geïmplanteerd) nodig om de hartslag onder controle te houden (een zogenaamde *pacemaker*). Deze aandoening kan levensbedreigend of fataal zijn.

- Longontsteking, met symptomen als kortademigheid en moeite met ademen.

Alle bijwerkingen van de combinatie dostarlimab en belrestotug zijn nog niet bekend. Het is mogelijk dat er nieuwe onvoorziene bijwerkingen optreden die nog niet eerder zijn gezien wanneer mensen de middelen afzonderlijk gebruikten.

Daarnaast is het mogelijk dat de bijwerkingen die bekend zijn per middel ernstiger voorkomen, blijvend of levensbedreigend zijn wanneer de onderzoeksmiddelen samen worden gegeven.

Combinatie Dostarlimab en GSK6097608

De onderstaande bijwerkingen worden als zeer veel voorkomend beschouwd bij patiënten die GSK6097608 in combinatie met dostarlimab gebruikten (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Vermoeidheid
- Hoofdpijn
- Huiduitslag
- Jeuk
- Gewrichtspijn

Alle bijwerkingen van de combinatie dostarlimab en GSK6097608 zijn nog niet bekend. Het is mogelijk dat er nieuwe onvoorziene bijwerkingen optreden die nog niet eerder zijn gezi

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

8 - Een gerandomiseerd, open-label platformonderzoek in fase 2 met een masterprotoco ... 3-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers komen alleen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als alle volgende criteria van toepassing zijn.

1. Is in staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in sectie 11.6 van het protocol, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen die zijn vermeld in de ICF en in dit protocol.
2. Is op het moment van ondertekening van de ICF ten minste 18 jaar oud of heeft de wettelijke meerderjarigheid bereikt in het rechtsgebied waar het onderzoek plaatsvindt.
3. Heeft een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar NSCLC dat niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie en/of definitieve radiotherapie met of zonder chemotherapie, of gemetastaseerd NSCLC (plaveisel of niet-plaveiselcelcarcinoom). Gemengde tumoren zullen worden gecategoriseerd op basis van het overheersende celtype; als er kleincellige of neuro-endocriene elementen aanwezig zijn, komt de deelnemer niet in aanmerking.
4. Heeft niet eerder systemische therapie gekregen voor hun lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC.
OPMERKING: Voltooiing van de behandeling met cytotoxische chemotherapie en/of bestraling als onderdeel van neoadjuvante/adjuvante therapie is toegestaan als de therapie ten minste 6 maanden vóór de ziekte is voltooid. diagnose van lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Voorafgaande behandeling met neoadjuvante/adjuvante immuuntherapie is niet toegestaan.
5. Biedt een tumorweefselmonster dat is verkregen op het moment van of na de initiële diagnose van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC. Hoewel de voorkeur wordt gegeven aan een vers tumorweefselmonster verkregen tijdens de screening, is een tumorspecimen uit het archief (verzameld binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening*) aanvaardbaar. Tumorweefsel moet afkomstig zijn van een plaats die niet eerder is bestraald. Biopsieën die zijn verkregen voorafgaand aan de toediening van een systemische therapie die wordt toegediend voor de behandeling van de tumor van een deelnemer (zoals neoadjuvante/adjuvante therapie) zijn niet acceptabel. Naald- of excisiebiopten of geresceerd weefsel zijn vereist. Cytologische monsters zoals fijne naaldaspiraten, beenmergmonsters of celblokken zijn niet acceptabel, evenals botmonsters.
*OPMERKING: Als er meerdere monsters beschikbaar zijn, moet het meest recente

tumormonster uit het archief worden ingediend.

6. Heeft een PD-L1-hoge (TC/TPS *50%) tumor zoals bepaald met de DAKO 22C3- of VENTANA SP263-test uitgevoerd door een plaatselijk laboratorium of met de VENTANA SP263-test in een centraal laboratorium.

OPMERKING: Andere tests voor PD-L1-expressieniveaus worden niet geaccepteerd om de geschiktheid te bepalen. Lokale laboratoriumtests voor de PD-L1-status moeten worden uitgevoerd op tumorweefselmonsters die voldoen aan de vereisten gespecificeerd in Inclusiecriterium 5.

7. Heeft meetbare ziekte gebaseerd op RECIST 1.1 (bijlage 7 van het protocol), zoals bepaald door de onderzoeker.

8. Heeft een ECOG PS (bijlage 1 van het protocol) van 0 of 1.

9. Heeft een adequate orgaanfunctie, zoals gedefinieerd in Tabel 1 van het protocol.

10. Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn adequate anticonceptie te gebruiken. Het gebruik van anticonceptiemiddelen door vrouwelijke deelnemers moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot de anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.

- Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is of borstvoeding geeft, en 1 van de volgende voorwaarden van toepassing is :

- Is een vrouw die niet zwanger kan worden zoals gedefinieerd in bijlage 3 van het protocol.

of

- Is een vrouw die zwanger kan worden en gebruikt een anticonceptiemethode die zeer effectief is (met een faalpercentage van <1% per jaar), met een lage gebruikersafhankelijkheid, zoals beschreven in bijlage 3 van het protocol tijdens de onderzoeksinterventieperiode en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksinterventie. De vrouwelijke deelnemer stemt ermee in om gedurende deze periode geen eieren (eicellen, eicellen) te doneren voor reproductiedoeleinden. De onderzoeker moet de kans op falen van de anticonceptiemethode (bijvoorbeeld niet-naleving, onlangs gestart) beoordelen in relatie tot de eerste dosis onderzoeksinterventie.

- Een vrouw die zwanger kan worden, mag niet zwanger zijn; dit zal doorgaans binnen 7 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie worden bevestigd via een negatieve, zeer gevoelige serumzwangerschapstest. In zeldzame gevallen waarin wordt vermoed dat het hCG verhoogd is terwijl er geen sprake is van zwangerschap (bijvoorbeeld als gevolg van een tumor die hCG produceert), moet een echografie worden uitgevoerd om zwangerschap uit te sluiten.

- Aanvullende vereisten voor zwangerschapstests tijdens en na het onderzoek interventies vindt u in paragraaf 8.3.6 van het protocol.

- De onderzoeker is verantwoordelijk voor het beoordelen van de medische

geschiedenis, de menstruatiegeschiedenis en recente seksuele activiteit om het risico te verkleinen dat een vrouw met een vroege, onopgemerkte zwangerschap wordt opgenomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek als een van de volgende criteria van toepassing is.

1. Heeft NSCLC met een tumor die een van de volgende moleculaire veranderingen vertoont:
 - a. EGFR-mutaties die gevoelig zijn voor beschikbare gerichte remmertherapie (inclusief, maar niet beperkt tot, deleties in exon 19, exon 20-insertiemutatie en exon 21 [L858R]-substitutiemutatie). Alle deelnemers met niet-squameuze histologie moeten zijn getest op de EGFR-mutatiestatus met behulp van een op weefsel gebaseerde test; het gebruik van een goedgekeurde test wordt sterk aangemoedigd. Deelnemers met plaveiselcelhistologie hoeven niet te worden getest op de EGFR-mutatiestatus. Deelnemers met een niet-squameuze histologie en een onbekende of onbepaalde EGFR-status worden uitgesloten.
 - b. ALK-translocaties die gevoelig zijn voor beschikbare gerichte remmertherapie. Alle deelnemers met niet-squameuze histologie moeten zijn getest op ALK-fusiemutatiestatus met behulp van een op weefsel gebaseerde test; het gebruik van een goedgekeurde test wordt sterk aangemoedigd. Deelnemers met plaveiselhistologie hoeven niet te worden getest op de ALK-mutatiestatus. Deelnemers met niet-squameuze histologie en met een onbekende of onbepaalde ALK-status worden uitgesloten.
 - c. Alle andere bekende genomische afwijkingen of oncogene driver-mutaties waarvoor een lokaal goedgekeurde gerichte therapie beschikbaar is voor de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC.
2. Heeft binnen 4 weken na de eerste dosis van de onderzoeksinterventie een grote operatie ondergaan of heeft binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksinterventie een longbestralingstherapie van >30 Gy ondergaan (voor welk doel dan ook, inclusief palliatief).
3. Heeft eerder behandeling gehad met immuuncheckpointremmers, waaronder antilichamen of medicijnen die zich richten op PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIGIT, CD96 of andere checkpointroutes.
4. Heeft nog nooit gerookt, gedefinieerd als het roken van <100 tabakssigaretten in zijn leven.
5. Heeft een invasieve maligniteit of een voorgeschiedenis van invasieve maligniteit anders dan de onderzochte ziekte in de afgelopen 5 jaar, behalve

zoals hieronder vermeld:

a. Deelnemers kunnen aan het onderzoek deelnemen met een voorgeschiedenis van een andere invasieve maligniteit waarvoor de deelnemer definitief is behandeld, waarvan de deelnemer minimaal 2 jaar ziektevrij is en die, naar de mening van de hoofdonderzoeker en sponsor, /medische monitor, zal naar verwachting geen invloed hebben op de evaluatie van de effecten van de onderzoeksinterventie op de momenteel beoogde maligniteit.

b. Deelnemers met curatief behandeld basaalcelcarcinoom van de huid, oppervlakkige blaaskanker, plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ baarmoederhalskanker en/of in situ borstkanker kunnen aan het onderzoek deelnemen.

6. Heeft symptomatische, onbehandelde of actief voortschrijdende hersenmetastasen gekend.

a. Deelnemers met niet-leptomeningeale hersenmetastasen die eerder therapie voor hersenmetastasen hebben gekregen en die een radiografisch stabiele ziekte van het centrale zenuwstelsel hebben (doorgaans vastgesteld aan de hand van twee hersenscans die met een tussenpoos van ten minste vier weken zijn afgenomen) mogen deelnemen, op voorwaarde dat ze neurologisch stabiel zijn (d.w.z. eventuele neurologische symptomen die ontwikkeld als gevolg van de hersenmetastasen of de behandeling ervan moet zijn teruggekeerd naar de uitgangssituatie of zijn verdwenen) gedurende ten minste 2 weken vóór randomisatie en gedurende ten minste 3 dagen vóór de datum van randomisatie geen corticosteroïden hebben gebruikt.

b. Elke leptomeningeale ziekte (ongeacht de symptomatologie, de behandelingsstatus of de stabiliteit) is uitgesloten.

7. Heeft een auto-immuunziekte of -syndroom (huidige of voorgeschiedenis daarvan) waarvoor systemische behandeling nodig was in de afgelopen 2 jaar. Vervangingstherapieën (bijv. insuline, thyroxine of fysiologische doses corticosteroïden voor de behandeling van bijnier- of hypofyse-insufficiëntie) worden niet beschouwd als systemische behandelingen en zijn toegestaan. OPMERKING: Deelnemers met gecontroleerde T1DM komen in aanmerking als de deelnemer anderszins aan de toelatingscriteria voldoet .

8. Heeft systemische steroïdentherapie gekregen *3 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie of krijgt een andere vorm van immunosuppressieve medicatie.

Vervangende therapie wordt niet als een vorm van systemische therapie beschouwd. Let op het volgende:

a. Het gebruik van corticosteroïden is toegestaan als premedicatie bij overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld IV-contrastallergieën/-reacties).

b. Het gebruik van lokale, inhalatie- of intranasale corticosteroïden, lokale injectie met steroïden of steroïde oogdruppels is toegestaan.

c. Een uitzondering op dit criterium vormen deelnemers die dagelijks een steroïdesubstitutie therapie krijgen. Dagelijkse prednison in doses van ≤ 10 mg is een voorbeeld van vervangingstherapie. Equivalente doses hydrocortison zijn

ook toegestaan indien toegediend als vervangingstherapie.

9. Heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksinterventie een levend vaccin ontvangen.

OPMERKING: op mRNA en adenovirale gebaseerde COVID-19-vaccins worden als niet-levend beschouwd.

Studiedeelnemers kunnen worden gevaccineerd tegen COVID-19 het gebruik van vaccins die zijn goedgekeurd via de juiste regelgevingsmechanismen (bijvoorbeeld autorisatie voor gebruik in noodgevallen, voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen of aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen).

Raadpleeg paragraaf 6.8, paragraaf 11.7.3 en het SRM voor meer informatie over de vaccinatie tegen COVID-19 aanbevelingen en gegevens die moeten worden verzameld in de eCRF.

10. Heeft een voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie, door geneesmiddelen geïnduceerde pneumonitis, idiopathische pneumonitis of tekenen van actieve pneumonitis.

11. Heeft symptomatische ascites, pleurale effusie of pericardiale effusie. Een deelnemer die klinisch stabiel is na behandeling van deze aandoeningen (waaronder therapeutische thoracentese, paracentese of pericardiocentese) komt in aanmerking als de deelnemer verder aan de toelatingscriteria voldoet.

12. Heeft een actieve inflammatoire darmaandoening, acute diverticulitis, intra-abdominaal abces, gastro-intestinale obstructie of peritoneale carcinomatose.

13. Heeft een voorgeschiedenis of bewijs van hartafwijkingen binnen de 6 maanden voorafgaand aan inschrijving, waaronder:

- a. Ernstige, ongecontroleerde hartritmestoornissen of klinisch significante ECG-afwijkingen, waaronder tweedegraads (Type II) of derdegraads AV-blok.
- b. Cardiomyopathie, myocarditis, myocardinfarct, acute coronaire syndromen (waaronder angina pectoris), coronaire angioplastiek, stentplaatsing of bypass-transplantatie.
- c. Congestief hartfalen (klasse III of IV) zoals gedefinieerd door het functionele classificatiesysteem van de New York Heart Association (bijlage 11) [The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994].
- d. Symptomatische pericarditis.

OPMERKING: Deelnemers met troponine- en/of NT-proBNP/BNP-waarden $\geq 2 \times$ ULN zullen een beoordeling door een cardioloog of plaatselijk bevoegde specialist nodig hebben om onderliggende aandoeningen te identificeren die mogelijk aan de uitsluitingscriteria voldoen of die mogelijk verhoogde monitoring vereisen tijdens de behandeling. studie deelname. Bovendien moet een beoordeling door een cardioloog of plaatselijk bevoegde specialist worden overwogen bij potentieel significante ECG-afwijkingen zoals AV-blok (behalve eerstegraads), nieuwe hartritmestoornissen of frequente PVC's. Over deze deelnemers dient de

sponsor geïnformeerd te worden.

14. Heeft QTcF >470 msec, of >480 msec voor deelnemers met bundeltakblok. QTc

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-05-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	EOS-448
Generieke naam:	EOS884448
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TSR-042

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-04-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
CTIS	CTIS2023-505057-40-00
EudraCT	EUCTR2021-005115-32-NL
CCMO	NL81614.100.22