

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek naar het anti TIGIT-antilichaam Ociperlimab in combinatie met tislelizumab, vergeleken met pembrolizumab, bij patiënten met niet eerder behandelde, op PD-L1-expressie geselecteerde en lokaal gevorderde, niet-operabele of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 10-05-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507317-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: • De progressievrije overleving (PFS) vergelijken tussen groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56010

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AdvanTIG-302

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

longkanker

Aandoening

Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BeiGene Switzerland GmbH

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, BeiGene

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti TIGIT antilichaam, Fase 3 studie, gemetastaseerde kanker, longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primary:

- PFS zoals beoordeeld door onderzoekers (tijd vanaf de datum van randomisatie

tot de datum van de eerste objectief gedocumenteerde tumorprogressie volgens

RECIST v1.1, of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet) in de

ITT-analyseset van groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en

groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo)

- OS (tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door

welke oorzaak dan ook) in de ITT-analyseset van groep A (ociperlimab in

combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo)

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- PFS zoals beoordeeld door de BIRC in groep A (ociperlimab in combinatie met

tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo)

- ORR zoals beoordeeld door onderzoekers (percentage patiënten met een gedocumenteerde, bevestigde volledige respons [CR] of gedeeltelijke respons [PR] volgens RECIST v1.1) en DOR zoals beoordeeld door onderzoekers (tijd vanaf de eerste bepaling van een objectieve respons volgens RECIST v1 .1 tot de eerste documentatie van progressie of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet) in groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo)
- HRQoL zoals beoordeeld via door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO) met behulp van de kwaliteit van leven-vragenlijst Core 30 (EORTC QLQ-C30), de longkankermodule kwaliteit van leven-vragenlijst longkanker 13 (QLQ-LC13) en de 5-Level EuroQol 5-Dimension (EQ 5D-5L)-vragenlijst van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker in groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo).

PRO-eindpunten omvatten de EORTC QLQ-C30's globale gezondheidsstatus/QoL (GHS), fysieke functie en vermoeidheidsschalen, en de QLQ-LC13's indexscore, dyspnoe, hoesten, bloedspuwing en pijn op de borst, pijn in armen/schouders en perifere neuropathieschalen.

- TTD, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het eerste optreden van verslechterende scores (verandering van 10 punten, te definiëren in het Statistisch Analyse Plan [SAP] indien anders) voor 2 opeenvolgende beoordelingen of 1 beoordeling gevolgd door de dood door welke oorzaak dan ook vóór de volgende geplande gegevensverzameling

- De incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's) volgens de Algemene

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ociperlimab en tislelizumab zijn experimentele geneesmiddelen. Dit betekent dat zij niet zijn goedgekeurd voor niet-kleincellige longkanker door de regelgevende autoriteiten in uw land. Vanaf 20 juli 2022 is tislelizumab toegediend aan ongeveer 2173 deelnemers die deelnemen aan andere onderzoeken als afzonderlijk geneesmiddel. Vanaf 28 juli 2022 is ociperlimab toegediend aan ongeveer 277 deelnemers, met ociperlimab als afzonderlijk geneesmiddel (9 patiënten) of in combinatie met tislelizumab (268 patiënten).

Ociperlimab en tislelizumab zijn beide antistoffen. Een antistof is een veel voorkomend type eiwit in uw lichaam, waarmee het immuunsysteem bacteriën, virussen en andere vreemde stoffen die uw lichaam binnendringen, opspoot en vernietigt. Antistoffen kunnen ook in het laboratorium worden geproduceerd en worden gebruikt voor de behandeling van proefpersonen. Momenteel zijn verschillende antistoffen goedgekeurd voor de behandeling van kanker en andere ziekten.

Tislelizumab en pembrolizumab binden aan PD-1, een eiwit dat aanwezig is op het oppervlak van immuuncellen. Het PD-1 eiwit wordt actief wanneer zijn partner (PD-L1) zich er als een handdruk aan bindt en voorkomt dat de immuuncellen van uw lichaam tumorcellen doden. Het effect van deze binding is als het trappen op de rem van een auto, maar deze rem houdt uw immuuncellen tegen. Tislelizumab kan de binding van PD-1 en zijn partnereiwit PD-L1 blokkeren, waardoor de 'rem' wordt vrijgegeven en de tumordodende functie van immuuncellen wordt hersteld.

De immuuncellen van uw lichaam hebben een ander eiwit op hun oppervlak, dat TIGIT wordt genoemd (of T-cel immunoglobuline en immunoreceptor tyrosine-gerelateerd remmend motiefdomein). Het TIGIT-eiwit functioneert op dezelfde manier als PD-1 en werkt samen met PD-1 om te voorkomen dat de immuuncellen van uw lichaam tumorcellen doden. Net als PD-1 wordt TIGIT actief wanneer het zich bindt aan een van zijn liganden (partners). De ociperlimab-antistof blokkeert de interactie tussen TIGIT en zijn liganden om de *rem* op uw immuuncellen verder los te laten, waardoor het vermogen van uw immuuncellen om tumoren te doden, kan toenemen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507317-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

- De progressievrije overleving (PFS) vergelijken tussen groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo) in de intent-to-treat (ITT)-analyseset zoals beoordeeld door onderzoekers volgens responseevaluatiecriteriën in holle tumoren versie 1.1 (RECIST v1.1)
- De algemene overleving (OS) vergelijken tussen groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo) in de ITT-analyseset

Secundair:

- PFS vergelijken tussen groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo) in de ITT-analyseset zoals beoordeeld door de geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC) volgens RECIST v1.1
- Het totale responspercentage (ORR) en de responsduur (DOR) vergelijken tussen groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo) in de ITT-analyseset zoals beoordeeld door onderzoekers volgens RECIST v1.1
- De gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en tijd tot verslechtering (TTD) vergelijken tussen groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo) in de ITT-analyseset
- De veiligheid en verdraagbaarheid van ociperlimab in combinatie met tislelizumab verder onderzoeken

Verkenkend:

- Het ziektebestrijdingspercentage (DCR), het percentage klinische voordelen (CBR) en de tijd tot respons (TTR) vergelijken tussen groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo) in de ITT-analyseset zoals beoordeeld door onderzoekers volgens RECIST v1.1
- ORR, DOR, DCR, CBR en TTR vergelijken tussen groep A (ociperlimab in combinatie met tislelizumab) en groep B (pembrolizumab gevolgd door placebo) in de ITT-analyseset zoals beoordeeld door de BIRC volgens RECIST v1.1
- OS evalueren, evenals ORR, DOR, PFS, DCR, CBR en TTR zoals beoordeeld door de BIRC en onderzoekers volgens RECIST v1.1, in de ITT-analyseset van groep C (tislelizumab gevolgd door placebo)
- PFS evalueren na de volgende behandelingslijn (PFS2)
- De farmacokinetiek (FK) karakteriseren van ociperlimab en tislelizumab
- De mogelijke associatie van verkennende biomarkers met respons of resistentie tegen behandeling met ociperlimab en tislelizumab en met de prognose van de patiënt evalueren.
- De immunogeniciteit van de gastheer voor ociperlimab en tislelizumab bepalen
- De veiligheid en verdraagbaarheid van tislelizumab verder onderzoeken
- Om de door de patiënt gerapporteerde globale indruk van de ernst (PGI-S) en

de door de patiënt gerapporteerde behandelingsbijwerkingen (PRTSE) in de groepen A, B en C in de ITT-analyseset te evalueren

- Om HRQoL te meten in groep C in de ITT-analyseset

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, fase 3-onderzoek, opgezet om de doeltreffendheid en veiligheid van ociperlimab + tislelizumab te evalueren in vergelijking met die van pembrolizumab bij patiënten met PD-L1-geselecteerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die een lokaal gevorderde of recidieve ziekte hebben die niet-resecteerbaar of niet vatbaar is voor radiotherapie, met of zonder chemoradiotherapie, of een eerder onbehandelde gemetastaseerde ziekte, en waarvan de tumoren geen epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-sensibiliserende mutaties, anaplastische lymfoomkinase (ALK)-translocaties, BRAF V600E-mutaties of ROS1-mutaties hebben. De doeltreffendheid en veiligheid van alleen tislelizumab zullen worden onderzocht in een cohort van dezelfde patiëntenpopulatie.

Er is een safety run-in-subonderzoek gepland dat de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en voorlopige werkzaamheid van ociperlimab in combinatie met tislelizumab bij Japanse patiënten onderzoekt; de voorlopige veiligheid en verdraagbaarheid zullen worden geëvalueerd voordat Japanse patiënten worden gerandomiseerd in dit fase 3-onderzoek. Patiënten zullen een formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) voor prescreening moeten ondertekenen om prescreening van weefselmonsters (archiefweefsel of verse biopsie) te ondergaan voor centrale evaluatie van de PD-L1-status. Patiënten moeten vervolgens het hoofd-ICF ondertekenen om screeningprocedures te ondergaan. Ongeveer 660 patiënten zullen worden ingeschreven in het hoofdonderzoek.

Blinding wordt bereikt door middel van placebo-infusies van normale zoutoplossing in behandelgroepen B en C, zodat alle patiënten 2 infusies krijgen op dag 1 van elke cyclus. Onderzoeksbehandelingen worden voorbereid door niet-geblindeerde apothekers, die behandelingen zullen maskeren om ervoor te zorgen dat patiënten en onderzoekspersoneel geblindeerd blijven. Vanaf de goedkeuringsdatum van protocol amendement versie 2.0, zullen in aanmerking komende deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 5:5:2 om ociperlimab + tislelizumab (groep A), pembrolizumab + placebo (groep B) of tislelizumab + placebo (groep C) te ontvangen in plaats van 5:5:1 zoals gespecificeerd in protocol amendement versie 1.0.

Onderzoeksbehandelingen worden als volgt gegeven:

- Groep A: Tislelizumab 200 mg intraveneus gevolgd door ociperlimab 900 mg intraveneus eenmaal per 3 weken

Opmerking: Met ingang van protocolsynopsis amendement versie 3.0 is de dosis ociperlimab die zal worden toegediend aan Japanse patiënten die zijn toegewezen aan groep A vastgesteld op 900 mg op basis van de resultaten van het safety run-in-subonderzoek

- Groep B: Pembrolizumab 200 mg intraveneus gevolgd door placebo intraveneus eenmaal per 3 weken
- Groep C: Tislelizumab 200 mg intraveneus gevolgd door placebo intraveneus eenmaal per 3 weken.

Alle onderzoeksbehandelingen worden toegediend tot ondraaglijke toxiciteit, terugtrekking van de geïnformeerde toestemming, of het tijdstip waarop, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt niet langer baat heeft bij onderzoekstherapie. Cross-over is niet toegestaan. Behandeling na de aanvankelijke, door de onderzoeker beoordeelde, door RECIST v1.1 gedefinieerde ziekteprogressie is in alle groepen toegestaan als aan de onderstaande criteria wordt voldaan:

- Afwezigheid van klinische symptomen en tekenen van progressieve ziekte (inclusief klinisch significante verslechtering van laboratoriumwaarden)
 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus ≤ 1
 - Afwezigheid van snelle progressie van de ziekte of van een progressieve tumor op kritieke anatomische plaatsen (bijv. compressie van het ruggenmerg) die een dringende alternatieve medische interventie vereist
 - Onderzoekers moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming krijgen voor behandeling na radiologische ziekteprogressie en patiënten informeren dat deze praktijk niet als standaard wordt beschouwd bij de behandeling van kanker. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat ze mogelijk afstand doen van een behandeling waarvan ze baat kunnen hebben als ze de behandeling voortzetten na progressie
 - De beslissing om het onderzoeksgeneesmiddel voort te zetten na de aanvankelijke door de onderzoeker beoordeelde progressie moet worden overeengekomen met de medische toezichthouder van de sponsor
- Bij patiënten die de onderzoeksbehandeling krijgen na progressie, worden tumorbeoordelingen uitgevoerd volgens het oorspronkelijke schema totdat de onderzoeksbehandeling wordt stopgezet. Patiënten moeten definitief stoppen met de onderzoeksbehandeling als wordt geconcludeerd dat de patiënt voldoet aan de criteria voor door RECIST v1.1 gedefinieerde ziekteprogressie, zoals bepaald door zowel de onderzoeker als de BIRC. Tumorbeoordelingen moeten volgens schema worden uitgevoerd, ongeacht of de onderzoeksbehandeling is toegediend of uitgesteld (d.w.z. het schema mag niet worden aangepast na vertragingen in cycli).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksbehandelingen worden als volgt gegeven: • Groep A: Tislelizumab 200 mg intraveneus gevolgd door ociperlimab 900 mg intraveneus eenmaal per 3 weken • Groep B: Pembrolizumab 200 mg intraveneus gevolgd door placebo intraveneus eenmaal per 3 weken • Groep C: Tislelizumab 200 mg intraveneus gevolgd door placebo intraveneus eenmaal per 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's die niet bekend zijn of die niet vaak voorkomen wanneer patiënten de onderzoeksbehandeling nemen. De onderzoeksarts zal de patiënt tijdig inlichten over alle nieuwe informatie, bevindingen of veranderingen aan de manier waarop het onderzoek wordt uitgevoerd die uw bereidheid tot verdere deelname aan dit onderzoek zouden kunnen beïnvloeden.

Contactpersonen

Publiek

BeiGene Switzerland GmbH

Aeschengraben 27 - 21st Floor Aeschengraben 27
Basel 4051
CH

Wetenschappelijk

BeiGene Switzerland GmbH

Aeschengraben 27 - 21st Floor Aeschengraben 27
Basel 4051
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de vereisten van het onderzoek en het beoordelingsschema begrijpen en ermee instemmen om eraan te voldoen. 2. Leeftijd ≥ 18 jaar op de dag van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming (of de wettelijke meerderjarigheid in het rechtsgebied waar het onderzoek plaatsvindt). 3. Histologisch of cytologisch gedocumenteerd, lokaal gevorderd of terugkerend NSCLC hebben dat niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie en/of definitieve radiotherapie met of zonder chemoradiotherapie, of gemetastaseerd niet-plaveiselcel- of plaveiselcel-NSCLC. 4. Geen eerdere systemische behandeling voor gemetastaseerd NSCLC. 5. Toestemming geven om gearriveerd weefsel te verstrekken (in formaline gefixeerd in paraffine ingebed blok met tumor [voorkeur] of ongeveer 6 tot 15 vers gesneden ongekleurde objectglasjes) of verse biopsie (als archiefweefsel niet beschikbaar is) voor centrale evaluatie van PD-L1-niveaus en retrospectieve analyse van andere biomarkers. 6. Tumoren waarbij PD-L1 tot expressie komt in $\geq 50\%$ tumorcellen, zoals centraal bepaald (of lokaal op de Amerikaanse locaties). 7. Ten minste 1 meetbare laesie hebben zoals gedefinieerd in RECIST v1.1. Opmerking: Een laesie in een gebied dat eerder locoregionale therapie heeft ondergaan, waaronder eerdere radiotherapie, wordt niet als meetbaar beschouwd tenzij er progressie in de laesie is aangetoond sinds de therapie zoals gedefinieerd door RECIST v1.1. 8. ECOG-prestatiestatus ≤ 1 . 9. Adequate orgaanfunctie hebben zoals aangegeven door de volgende laboratoriumwaarden tijdens screening: a. Patiënten mogen geen bloedtransfusie of ondersteuning van groeifactoren nodig gehad hebben ≤ 14 dagen vóór de monsterafname bij screening op het volgende: * Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ * Bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ * Hemoglobine ≥ 90 g/l b. Serum creatinine $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal (ULN) of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 60 ml/min/1,73 m² door de CKD-EPI-vergelijking (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Opmerking, voor locaties in Frankrijk: Serum creatinine $\leq 1,5$ x ULN en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid of geschatte creatinineklaring ≥ 60 ml/min/1,73 m² volgens respectievelijk CKD-EPI- en Cockcroft-Gault-vergelijkingen. c. Serum bilirubine totaal $\leq 1,5$ x ULN (bilirubine totaal moet < 3 x ULN zijn voor patiënten met het syndroom van Gilbert). d. Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 2,5$ x ULN of < 5 x ULN als levermetastasen aanwezig zijn. 10. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de duur van het onderzoek en gedurende ≥ 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, en ze moeten een negatieve urine- of serumzwangerschapstest hebben ≤ 7 dagen voor randomisatie. 11. Niet-steriele mannen moeten bereid zijn om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de duur van het onderzoek en gedurende ≥ 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. • Een steriele man wordt gedefinieerd als iemand voor wie azoospermie eerder is aangetoond in een spermamonsteronderzoek als definitief bewijs van onvruchtbaarheid. • Mannen waarvan bekend is dat zij een 'verminderd aantal zaadcellen' hebben (consistent met 'subfertiliteit') worden voor de doeleinden

van dit onderzoek niet als steriel beschouwd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende mutaties in a. EGFR-gen (Opmerking: patie*nten met niet-squameus NSCLC waarvan de EGFR-mutatie-status onbekend is moeten een weefsel-gebaseerde EGFR-test krijgen, ofwel lokaal of centraal of lokaal een op endobronchiale ultrasound geleide transbronchiale naaldaspiratie [EBUS-TBNA] bij de prescreening.) Patie*nten die EGFR-sensibiliserende mutaties hebben, worden uitgesloten. b. ALK-fusie-oncogen c. BRAF V600E d. ROSI Opmerking: Als er geen door de plaatselijke gezondheidsautoriteit goedgekeurde gerichte therapie beschikbaar is voor BRAF V600E- of ROS1-mutaties, dan komen deze patie*nten in aanmerking. ALK-testen zijn verplicht voor patie*nten met niet-squameus NSCLC in Korea, als de ALK-status onbekend is. 2. Voorafgaande therapie met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-geprogrammeerde celdood-ligand-2 (PD-L2), anti-TIGIT of een andere antistof of geneesmiddel dat zich specifiek richt op T-cel-costimulatie of checkpoint-routes. 3. Actieve leptomeningeale ziekte of ongecontroleerde, onbehandelde hersenmetastasen. Opmerking: Patie*nten met een voorgeschiedenis van behandelde en, op het moment van screening, stabiele metastasen van het centrale zenuwstelsel (CNS) komen in aanmerking, op voorwaarde dat ze aan alle volgende voorwaarden voldoen: * Hersenbeeldvorming bij screening toont geen bewijs van tussentijdse progressie, patie*nt is klinisch stabiel gedurende minimaal 2 weken en zonder aanwijzingen voor nieuwe hersenmetastasen. * Meetbare en/of evalueerbare ziekte hebben buiten het CNS. * Geen voortdurende noodzaak voor corticosteroïden als therapie voor CNS-ziekte; geen steroïden krijgen 3 dagen voor randomisatie; anticonvulsiva in een stabiele dosis zijn toegestaan. * Geen stereotactische straling of straling van de hele hersenen binnen 14 dagen vo*o*r randomisatie. 4. Actieve auto-immuunziekten of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten hebben die kunnen terugvallen. Opmerking: Patie*nten met de volgende ziekten zijn niet uitgesloten en kunnen overgaan tot verdere screening: a. Gecontroleerde diabetes type I. b. Hypothyreoïdie (op voorwaarde dat het alleen wordt behandeld met hormoonvervangende therapie). c. Gecontroleerde coeliakie. d. Huidziekten die geen systemische behandeling vereisen (bijv. vitiligo, psoriasis, alopecia). e. Elke andere ziekte die naar verwachting niet zal terugkeren bij afwezigheid van externe triggerende factoren. 5. Elke actieve maligniteit $\leq$ 5 jaar vo*o*r randomisatie behalve de specifieke kanker die in dit onderzoek wordt onderzocht met een verwaarloosbaar risico op uitzaaiingen of overlijden en elke lokaal terugkerende kanker die curatief is behandeld (bijv. geresceerde basale of plaveiselcelhuidkanker, oppervlakkige blaaskanker, gelokaliseerde prostaatkanker of carcinoom in situ van de baarmoederhals of borst). 6. Elke aandoening die een systemische behandeling met corticosteroïden (> 10 mg prednison [in Japan, prednisolone] per dag of equivalent) of andere immunosuppressieve medicatie vereist ≤ 14 dagen vo*o*r

randomisatie. Opmerking: Patie*nten die momenteel of eerder een van de volgende steroi*dregimes hebben ondergaan, zijn niet uitgesloten: a. Bijniervervangende steroi*den (dosis ≤ 10 mg prednison [in Japan, prednisolone] per dag of equivalent). b. Topische, oculaire, intra-articulaire, intranasale of inhalatiecorticosteroi*den met minimale systemische absorptie. c. Korte kuur (≤ 7 dagen) van profylactisch voorgeschreven corticosteroi*den (bijv. voor contrastkleurstofallergie) of voor de behandeling van een niet-auto-immuunziekte (bijv. vertraagde overgevoeligheidsreactie veroorzaakt door contactallergieën). 7. Ongecontroleerde diabetes of $>$ graad 1 laboratoriumtestafwijkingen in kalium, natrium of gecorrigeerd calcium ondanks standaard medische behandeling of $\geq$ graad 3 hypoalbuminemie ≤ 14 dagen voor randomisatie. 8. Oncontroleerbare pleurale effusie, pericardiale effusie of ascites die frequente drainage vereisen (recidief binnen 2 weken na interventie). Patie*nten met symptomatische pleurale effusie worden uitgesloten, tenzij de patie*nt een therapeutische thoracentese ondergaat of pleurodese heeft gehad (meer dan 2 weken daarvoor) en vervolgens stabiele effusies heeft. 9. Voorgeschiedenis van interstitie*le longziekte, niet-infectieuze pneumonitis of ongecontroleerde longziekten, waaronder longfibrose, acute longziekten, enz. Alle patie*nten moeten bij screening een beoordeling van de longfunctie ondergaan. 10. Infectie (inclusief tuberculose-infectie, enz.) waarvoor systemische antibacterie*le, antischimmel- of antivirale therapie vereist is binnen 14 dagen vo*o*r randomisatie of patie*nten die tijdens de screening positief zijn getest op COVID-19-antigeen met een goedgekeurde test. Opmerking: Antivirale therapie is toegestaan voor patie*nten met een chronische infectie met het hepatitis B-virus (HBV) of het hepatitis C-virus (HCV). 11. Onbehandelde chronische hepatitis B- of chronische HBV-dragers met HBV-DNA > 500 IU/ml (of > 2500 kopiee*n/ml) bij screening. Opmerking: Inactieve dragers van hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), behandelde en stabiele hepatitis B (HBV-DNA < 500 IU/ml of < 2500 kopiee*n/ml) kunnen deelnemen. Patie*nten met detecteerbaar hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of detecteerbaar HBV DNA moeten worden behandeld volgens de behandelingsrichtlijnen. Patie*nten die bij de screening antivirale middelen kregen, dienen gedurende > 2 weken vo*o*r randomisatie te zijn behandeld. 12. Patie*nten met actieve hepatitis C. Opmerking: Patie*nten met een negatieve HCV-antilichaamtest bij screening of een positieve HCV-antistoftest gevolgd door een negatieve HCV-RNA-test bij screening komen in aanmerking. De HCV-RNA-test wordt alleen uitgevoerd bij patie*nten die positief testen op HCV-antistof. Patie*nten die bij de screening antivirale middelen kregen, dienen gedurende > 2 weken vo*o*r randomisatie te zijn behandeld. 13. Bekende voorgeschiedenis van HIV-infectie of als de HIV-status onbekend is, een positieve HIV-test bij de screening. 14. Elke grote chirurgische ingreep ≤ 28 dagen vo*o*r randomisatie. Patie*nten moeten voldoende hersteld zijn van de toxiciteit en/of complicaties van de ingreep vo*o*r randomisatie. 15. Eerdere allogene stamceltransplantatie of orgaantransplantatie. 16. Een van de volgende cardiovasculaire risicofactoren: a. Cardiale borstkaspijn, gedefinieerd als matige pijn die de activiteiten van het dagelijks leven beperkt, ≤ 28 dagen vo*o*r randomisatie. b. Symptomatische longembolie ≤ 28 dagen vo*o*r

randomisatie gediagnosticeerd. c. Elke voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct ≤ 6 maanden vo*o*r randomisatie. d. Elke voorgeschiedenis van hartdecompensatie die voldoet aan classificatie III of IV van de New York Heart Association (NYHA) ≤ 6 maanden vo*o*r randomisatie. e. Elke aanval van ventriculaire aritmie $\geq$ ernstgraad 2 ≤ 6 maanden vo*o*r randomisatie. f. Elke voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident ≤ 6 maanden vo*o*r randomisatie. g. Ongecontroleerde hypertensie die niet kan worden behandeld met standaardgeneesmiddelen tegen hypertensie ≤ 28 dagen vo*o*r randomisatie. Alleen voor Frankrijk, specificeer: systolische druk ≥ 140 mmHg of diastolische druk ≥ 90 mmHg bij herhaalde metingen. h. Elke episode van syncope of toevallen ≤ 28 dagen vo*o*r randomisatie. 17. Een voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties op andere monoklonale antistoffen of een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor de bestanddelen van tislelizumab of ociperlimab. 18. Wanneer een levend vaccin werd toegediend ≤ 28 dagen vo*o*r randomisatie. Opmerking: Seizoensgebonden vaccins voor influenza zijn over het algemeen geï*activeerde vaccins en zijn toegestaan. Intranasale vaccins zijn levende vaccins en zijn niet toegestaan. 19. Onderliggende medische aandoeningen (inclusief laboratoriumafwijkingen) of alcohol- of drugsmisbruik of -afhankelijk

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-05-2022
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not available
Generieke naam:	Tislelizumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not available
Generieke naam:	Ociperlimab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2023-507317-10-00
EudraCT	EUCTR2020-004985-21-NL
CCMO	NL76777.031.21