

VOORBLAD; INGEVULD DOOR AANVRAGER
Datum: 27-02-2025

Indicatieaanvraag: vergoeding brigatinib voor patiënten met progressieve neurofibromatose type 2 (NF2) gerelateerde tumoren

	Ja/Nee	Toelichting
EMA-goedkeuring voor andere indicatie?	Ja,	ALK-positief gevorderd NSCLC ¹
Patentduur <2 jaar of reeds verlopen?	Nee,	Patent verloopt 10 nov 2035
Er loopt voor deze specifieke indicatie geen prospectieve studie. (https://clinicaltrials.gov/ct2/search)	Nee	
Zijn er data uit peer-reviewed publicaties?	Ja,	Plotkin et al. N Engl J Med 2024;390:2284-94 ²
Is er een unmet need aanwezig?	Ja,	Progressieve schwannomen, meningeomen en ependymomen geassocieerd met NF2 worden behandeld met chirurgie, bestraling of in het geval van vestibularis schwannomen een off-label behandeling met bevacizumab met als doel het verminderen van het risico op doofheid, neurologische disfunctie en overlijden. Bestraling en chirurgie gaan gepaard met neurologische uitval. Helaas is bevacizumab slechts beperkt werkzaam voor vestibularis schwannomen en werkt het niet voor andere NF2-geassocieerde tumoren. Na het staken van bevacizumab treedt progressie op van vestibularis schwannomen. Langdurige behandeling met bevacizumab voor vestibularis schwannomen is derhalve vaak noodzakelijk en geeft cumulatieve toxiciteit. Een oraal middel dat meerdere soorten NF2-geassocieerde tumoren behandelt en een acceptabel bijwerkingenprofiel heeft voor langdurig gebruik, zou de behoefte aan risicovolle interventies verminderen en latere complicaties bij patiënten met NF2 voorkomen.
Is er een biologische rationale?	Ja,	Brigatinib is onderzocht in muismodellen met NF2-gerelateerde schwannomen en meningeomen. Het antitumoreffect in NF2-deficiënte cellen wordt niet gemedieerd door ALK, maar door niet-receptor tyrosinekinasen zoals FAK, FAK2 en FER. ³

Referenties van aanvrager:

1. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379(21):2027-39.
2. Plotkin et al. Brigatinib in NF2-Related Schwannomatosis with Progressive Tumors. N Engl J Med 2024;390:2284-94.
3. Chang L-S, Oblinger JL, Smith AE, et al. Brigatinib causes tumor shrinkage in both NF2-deficient meningioma and schwannoma through inhibition of multiple tyrosine kinases but not ALK. PLoS One 2021; 16(7): e0252048.

VOORBLAD;

Datum: 12-6-2025

Beoordeling door CieOOM mogelijk: nee ivm patentduur

Beoordeling voorleggen aan CieBOM: nee

Is er volgens CieOOM een gerandomiseerde studie mogelijk: nee

Waar hoort beoordeling thuis:

- Zeldzame indicatie/NRS

Huidige standaard: bevacizumab off label add ons 00864 en 0769

Huidige indicatietekst: Anaplastisch lymfoom kinase (ALK)-positief, gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) als monotherapie bij volwassenen, die niet eerder zijn behandeld met een ALK-remmer óf na eerdere behandeling met crizotinib

Einddatum patent: Ingeschat 2035

Zeldzame indicatie/NRS

Tumortype en behandellijn		
NF2 gerelateerd schwannomatosis (neurofibromatosis type 2)		
Medicament/middelen		
Brigatinib		
Indicatie (EMA) en huidige indicatietekst (op farmatec)		
ALK+ NSCLC		
Korte bespreking van de studie(s)		
Rationale voor brigatinib komt uit drug-screen waarbij in vitro effect werd gezien, daarna is geïdentificeerd dat werkingsmechanisme van brigatinib waarschijnlijk via andere kinase remming dan ALK verloopt. Hier te bespreken: Plotkin et al NEJM 2024 Fase 2 prospectief platform basket trial; leeftijd 12 jaar en ouder Populatie: N= 40 (18 schwannoom; 20 meningioom; 2 ependymoom) allen NF2 gerelateerd met aangetoonde radiologische groei in 3 jaar voor start behandeling (definitie: $\geq 20\%$ volume of ≥ 2 mm in grootste diameter) Primair eindpunt: radiologische respons van target laesies, gedefinieerd als $\geq 20\%$ afname van volume. De definitie van progressie was $\geq 20\%$ toename van volume; alles daar tussenin werd gedeuid als stabiele ziekte; voor ependymomen lag de grens bij 30% toe/afname. Nb gemiddelde tumor volume was 4 ml ecundaire eindpunten: gehoor, patient gerapporteerde pijn op schaal 0-3 Statistiek: respons van 2% en hoger werd gezien als relevant; nulhypothese was een responskans van $<2\%$ Resultaten: Na mediane follow up van 10.4 maanden was er bij 10% van de patienten sprake van een radiologische respons, met name bij de ptn met meningioom; Progressie werd gezien bij 29%, stabiele ziekte bij 61%. Radiologische respons in non-target laesies was 23% van alle gemeten laesies (soms meerdere per patient). Afname groeisnelheid werd gezien		
Past studieopzet bij de zeldzaamheid van de indicatie?		
Nee want als het klinisch relevant is om non target laesies mee te nemen in de evaluatie of als stabiele ziekte klinisch relevant is dan is het primaire eindpunt niet goed gekozen		
Effectiviteit		
Primair eindpunt	Radiologische respons van target laesies	
Responskans (ORR)/responsduur (DoR)	10%	
ORR-ondergrens (95% CI van mediaan); DoR >40%/>4mnd; >30%/>8mnd; >20%/>12mnd	3-24%, duur niet bekend	
Progressievrije overleving (PFS)		
Overleving (OS)		

Bijwerkingen (totaal/gerelateerd aan de behandeling)		
Lethaal	0%	
Acuut, ernstig (graad 3-4)	30% allen graad 3	
Staken van de behandeling i.v.m. bijwerkingen	1%	
Kwaliteit van leven		
Kwaliteit van leven analyse	Gemeten met oa verbetering gehoor, patient reported pijn schaal 0-3	
Beperkingen van de studie		
Het betreft een zeldzame patientenpopulatie waarbij klaarblijkelijk met name symptoom reductie klinisch relevant is, en niet het gekozen primair eindpunt. In verleden zijn meerdere fase 2 studies verricht in deze populatie met lapatinib (2) en everolimus (3), telkens ongeveer vergelijkbaar design en met name gericht op behoud van QoL en afremmen groei.		
Referentie(s)		
1; Plotkin et al. Brigatinib in NF2-Related Schwannomatosis with Progressive Tumors. N Engl J Med 2024;390:2284-94. 2; Karajannis et al. Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas. Neuro-Oncology 2012; 14(9):1163-70 3; Goutagny et al. A 4-year phase II study of everolimus in NF2 patients with growing vestibular schwannomas. J Neurooncol 2017;133(2):443-445		
Discussie / advies / wanneer herbeoordelen		
De hier besproken niet gerandomiseerde (basket) studie met brigatinib in NF2-gerelateerde tumoren toont resultaten die niet voldoen aan de huidige PASKWIL criteria voor dergelijke studies. Er ontbreekt tevens een biologische rationale voor de toepassing van brigatinib bij deze indicaties. Deze overwegingen ondersteunen dus niet de aanvraag voor een off label add-on. Tot slot is de patentduur (2035?) langer dan de 2 jaar waarbinnen de CieOOM momenteel kan beoordelen.		
Datum besproken vergadering		
24-06-2025		

