

Een Fase I/II studie met het medicijn brigatinib bij kinderen en jongvolwassenen met anaplastisch grootcellig lymfoom (ALCL), inflammatoire myofibroblastische tumor (IMT) of een andere tumor met een ALK positieve afwijking.

Gepubliceerd: 14-10-2021 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513412-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Fase 1: - Bepalen van de MTD/RP2D van brigatinib monotherapie toegediend aan pediatrische en AYA patiënten met ALK+ ALCL of ALK...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50304

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BrigaPED

Aandoening

- Overige aandoening
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

tumor met een ALK positieve afwijking

Aandoening

ALK+ ALCL, IMT en andere ALK+ tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Takeda

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALK positieve tumor, brigatinib, Fase I/II, kinderen en jongvolwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1:

- Dosis-limiterende toxiciteiten (DLT's) tijdens de eerste kuur van de therapie.
- Brigatinib plasma PK parameters die moeten worden bepaald:
 - o maximale waargenomen concentratie (C_{max}),
 - o tijd van eerste optreden van maximale waargenomen concentratie (T_{max}),
 - o oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 tot het tijdstip van de laatst kwantificeerbare concentratie (AUC_{last}).
- De RP2D zal worden geselecteerd door de DSMB en zal worden gebaseerd op de dosis die resulteert in een gelijkwaardige (ongeveer $\pm 20\%$ van de waarden voor volwassenen) PK-blootstelling aan het vergelijkingsmiddel voor volwassenen en waarbij < 2 op de 6 patiënten bij dit dosisniveau een DLT vertonen en rekening houdend met de in fase 1 waargenomen responsen.

Fase 2:

In Cohort B1, ALK+ IMT :

- Overall response rate (ORR), gedefinieerd als het percentage patiënten met CR of PR volgens RECIST 1.1 na 1 kuur en beste ORR tijdens de behandeling met brigatinib.

In Cohort B2, ALK+ ALCL:

- EFS (met gebruikmaking van de IPNHL-reactiecriteria), gedefinieerd als de tijd tussen het begin van de studiebehandeling en de eerste gebeurtenis die progressieve ziekte, recidief, overlijden door welke oorzaak dan ook en tweede maligniteit is, wat er ook eerst gebeurt. Patiënten geconsolideerd met HSCT zullen worden gecensureerd.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1:

Veiligheid

- Ongewenste voorvallen (AE's), zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (geclassificeerd volgens CTCAE v5.0), inclusief oculaire, pulmonaire, endocriene AE's, en lengte-, gewichts- of groeiafwijkingen, timing en relatie met de studietherapie, gedurende de eerste en daaropvolgende behandelingskuren.
- Het optreden van toxische dood, d.w.z. dood die kan worden toegeschreven aan brigatinibtherapie, evenals andere doodsoorzaken.
- Afwijkingen in het laboratorium, gekenmerkt door type, frequentie, ernst en tijdstip.
- De cumulatieve incidentie van sterfte zonder terugval, waarbij de tijd wordt berekend tussen het begin van de studiebehandeling en het overlijden.
- Smakelijkheidsvragenlijst gedurende twee jaar behandeling (voor frequentie zie SOE-tabel).

- Aanvaardbaarheid: dagboek waarin het aantal keren wordt gerapporteerd dat een dosis niet effectief werd toegediend.

- Het optreden van enige langetermijntoxiciteit tijdens de off-therapieperiode tot 5 jaar na inclusie in de studie met speciale aandacht voor oculaire, pulmonale, endocriene AEs, en lengte-, gewichts- of groeiafwijkingen.

Verzameling van graad 3 of hogere AEs en AESIs, waarvan de onderzoeker vermoedt dat deze gerelateerd zijn aan brigatinib na de start van nieuwe antikankertherapie.

Activiteit/effectiviteit

- ORR, gedefinieerd als CR of PR, volgens RECIST 1.1 voor vaste tumoren (andere dan neuroblastoom of hersentumoren), volgens IPNHL (International Pediatric revised Response Criteria for Malignant Lymphoma) voor ALCL, volgens NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) responscriteria voor neuroblastoom, volgens RANO (Responses Assessment in Neuro-Oncology) criteria voor hersentumoren, gemeten na 1 kuur en als beste respons tijdens de behandeling met brigatinib,

- Tijd tot beste respons, gedefinieerd als de tijd tussen het bereiken van de beste respons en het begin van de behandeling met brigatinib Voor patiënten met ALCL; kwalitatieve minimale residuele ziekte (MRD) gemeten op meerdere tijdstippen tijdens de behandeling, inclusief het percentage patiënten dat MRD-negatief wordt, en de tijd tot MRD-negativatie.

- Cumulatieve incidentie van non-respons of recidief en/of niet-recessie mortaliteit of terugtrekking van de patiënt wegens bijwerkingen in een competing risk model.

- Responsduur (DOR), gedefinieerd als de tijd tussen het bereiken van respons (CR of PR) na aanvang van de studiebehandeling en gedocumenteerde ziekteprogressie, recidief of overlijden.
- EFS, gedefinieerd als de tijd tussen de start van de studiebehandeling en de eerste gebeurtenis: terugval, progressieve ziekte, overlijden door welke oorzaak dan ook en tweede maligniteit, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- OS, gedefinieerd als de tijd tot overlijden na aanvang van de studiebehandeling.
- Aantal patiënten met IMT dat een complete (microscopische radicale R0) resectie ondergaat na behandeling met brigatinib.
- Vergelijking van overlevingsschattingen voor ALCL-patiënten geconsolideerd met SCT met patiënten die geen consolidatie voor SCT kregen, en beschrijf respons versus duur van MRD-negativiteit.
- ORR, gedefinieerd als CR of PR, (door IPNHL), gemeten na 1 kuur en als beste respons tijdens brigatinib behandeling (re-inductie) in patiënten met ALCL die hervallen na brigatinib discontinuering en die vervolgens opnieuw worden gechallenged met brigatinib.
- Aantal en percentage IMT-patiënten met volledig necrotische tumoren volgens pathologische evaluatie.
- Duur van de overleving tijdens de behandeling, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste behandelingsdatum tot progressie van de ziekte, overlijden, of stopzetting van de behandeling om welke reden dan ook (bijv. toxiciteit, voorkeur van de patiënt/arts, of start van een nieuwe behandeling zonder

gedocumenteerde progressie, met gebruikmaking van de toepasselijke
responscriteria-sectie 11 protocol).

Fase 2 :

Veiligheid (in beide cohorten)

- Ongewenste voorvallen (AEs), zoals gekarakteriseerd door type, frequentie, ernst (gegradeerd met CTCAE v5.0), inclusief pulmonale, oculaire, endocriene AEs en lengte-, gewichts- of groeiafwijkingen, timing en relatie met de studietherapie, tijdens brigatinib behandeling.
- Het optreden van toxische dood, d.w.z. dood die kan worden toegeschreven aan brigatinibtherapie evenals andere doodsoorzaken.
- Afwijkingen in het laboratorium, gekenmerkt door type, frequentie, ernst en tijdstip.
- De cumulatieve incidentie van sterfte zonder terugval, gedefinieerd als de cumulatieve waarschijnlijkheid van sterfte zonder terugval, waarbij de tijd wordt berekend tussen het begin van de studiebehandeling en het overlijden.
- Smakelijkheidsvragenlijst gedurende twee jaar behandeling (voor frequentie zie SOE-tabel).
- Aanvaardbaarheid: dagboek waarin het aantal keren wordt gerapporteerd dat een dosis niet effectief werd toegediend.
- Brigatinib plasma PK parameters
 - o maximale waargenomen concentratie (C_{max}),
 - o tijd van eerste optreden van maximale waargenomen concentratie (T_{max}),
 - o oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 tot het tijdstip van de laatst kwantificeerbare concentratie (AUC_{last}).

- Het optreden van enige langetermijntoxiciteit tijdens de off-therapieperiode tot 5 jaar na inclusie in de studie) met speciale aandacht voor pulmonale, oculaire, endocriene AEs en lengte-, gewichts- of groeiafwijkingen.

Verzameling van graad 3 of hogere AEs en AESIs, waarvan de onderzoeker vermoedt dat deze gerelateerd zijn aan brigatinib na de start van nieuwe antikankertherapie.

Activiteit/effectiviteit

In Cohort B1, ALK+ IMT:

- Tijd tot beste respons, gedefinieerd als de tijd tussen het bereiken van de beste respons en de start van de behandeling met brigatinib.
- Duur van respons (DOR), gedefinieerd als de tijd tussen het bereiken van respons (CR of PR volgens RECIST 1.1) na het starten van de studiebehandeling en gedocumenteerde terugval of overlijden.
- Het aantal IMT-patiënten dat een (curatieve) resectie ondergaat na behandeling met brigatinib.
- Cumulatieve incidentie van non-respons of recidief en/of non-relaps mortaliteit of terugtrekking van de patiënt als gevolg van bijwerkingen in een competing risk model.
- Aantal patiënten dat hervalt na het electief stoppen van brigatinib na 24 kuren brigatinib therapie, en het rapporteren van de 1 en 2 jaar cumulatieve incidentie van herval na het stoppen van brigatinib bij deze patiënten.
- EFS (volgens RECIST1.1-criteria), gedefinieerd als de tijd tussen het begin van de studiebehandeling en de eerste gebeurtenis: terugval, progressieve

ziekte, overlijden door welke oorzaak dan ook en tweede maligniteit, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

- OS, gedefinieerd als de tijd tot overlijden door welke oorzaak dan ook na aanvang van de studiebehandeling.
- Duur van de overleving tijdens de behandeling, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste behandelingsdatum tot progressie van de ziekte, overlijden of stopzetting van de behandeling om welke reden dan ook (bv. toxiciteit, voorkeur van de patiënt, of start van een nieuwe behandeling zonder gedocumenteerde progressie, met gebruikmaking van RECIST 1.1criteria).
- Aantal en percentage IMT-patiënten met volledig necrotische tumoren bij pathologisch onderzoek

Cohort B2, ALK+ ALCL:

- ORR, gedefinieerd als CR of PR, door IPNHL, gemeten na 1 kuur en als beste respons tijdens brigatinib behandeling.
- Tijd tot beste respons, gedefinieerd als de tijd tussen het bereiken van de beste respons en de start van de behandeling met brigatinib.
- Duur van respons (DOR), gedefinieerd als de tijd tussen het bereiken van respons (volgens IPNHL) na aanvang van de studiebehandeling en gedocumenteerde terugval of overlijden.
- Cumulatieve incidentie van non-respons of recidief en/of niet-recidiefsterfte of terugtrekking van de patiënt wegens bijwerkingen in een competing risk model.
- Aantal patiënten dat her

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Brigatinib is een nieuwe, oraal toegediende tyrosinekinaseremmer (TKI) van de tweede generatie die op krachtige wijze geactiveerde varianten van ALK en in mindere mate ROS1 remt. Momenteel is brigatinib goedgekeurd door de FDA en het EMA als behandeling voor volwassen patiënten met lokaal gevorderde of metastatische ALK+ niet-kleincellige longkanker (NSCLC), zowel bij patiënten die naïef zijn voor een ALK-remmer als na eerdere behandeling met crizotinib. Brigatinib wordt goed verdragen bij volwassenen bij de aanbevolen vaste dosis van 180 mg QD, met een 7-daagse lead-in van 90 mg QD. In vergelijking met sommige andere ALK-remmers heeft het een gunstiger veiligheidsprofiel en dringt het door tot in het CZS. Onlangs werd crizotinib door de FDA goedgekeurd voor pediatrische en jongvolwassen patiënten met ALCL. In Europa zijn er momenteel geen ALK-remmers geregistreerd voor kinderen, en naast brigatinib zijn er geen andere ALK-remmers (voor zover wij weten) met een goedgekeurd pediatrisch onderzoeksplan (PIP) met focus op ALCL en IMT. Onderzoek bij volwassenen in patiënten met NSCLC heeft aangetoond dat brigatinib krachtiger is dan crizotinib, resistentiemutaties kan overwinnen die crizotinib niet kan overwinnen, en een superieure intracraniële werkzaamheid heeft dan crizotinib voor de behandeling van NSCLC-hersenmetastasen vanwege de penetratie in het CZS. Afgezien van NSCLC is ALK herschikt, gemuteerd of geamplificeerd in een verscheidenheid van tumoren die relevant zijn voor de pediatrische populatie, waaronder neuroblastoom, IMT, zuigelingen met hersentumoren en ALCL. Hoewel IMT's ook ROS1 herschikkingen kunnen bevatten, is ROS1 minder gevoelig voor brigatinib dan ALK, en daarom komen IMT's met ROS1 herschikkingen niet in aanmerking voor deze studie. Andere, potentieel krachtiger ROS1-remmers, worden momenteel ontwikkeld voor pediatrische maligniteiten.

IMT is een zeer zeldzame solide tumor die wordt gekenmerkt door spindelvormige myofibroblastische cellen met een chronische ontstekingscomponent die meestal voorkomt bij kinderen en adolescenten, voornamelijk in de longen, weke delen en het abdominale gebied. Chromosomale translocaties die leiden tot ALK-activering zijn aanwezig in 50% tot 70% van de IMT's, en komen vaker voor op jongere leeftijd. De behandeling van IMT is over het algemeen beperkt tot chirurgische resectie, en er zijn geen standaardbenaderingen voor metastatische/recidiverende ziekte of wanneer volledige resectie niet haalbaar wordt geacht of kan resulteren in (ernstige) verminking.

ALCL is een zeldzame vorm van non-Hodgkin lymfoom (NHL) die voornamelijk voorkomt bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (AYA). ALCL wordt gekenmerkt door proliferatie van lymfoïde T-cellen die CD30 tot expressie brengen. Tot 90% van de kinderen met ALCL hebben ALK+ ziekte, terwijl volwassen ALCL patiënten minder vaak ALK positiviteit vertonen (50%). ALK+ ALCL is een chemo-gevoelige ziekte, maar 20-40% van de patiënten heeft nog steeds een terugval. De standaardbehandeling (SOC) voor patiënten met recidiverende ALCL bestaat uit reïnductiechemotherapie gevolgd door hematopoëtische

stamceltransplantatie (HSCT), met vervolgens een hoog risico op behandelingsgerelateerde morbiditeit en mortaliteit, en met slechte resultaten. ALK-remmers in deze recidief setting zouden mogelijk het resultaat voor deze patiënten kunnen verbeteren en, met een behandeling van twee jaar, een diepe CR bereiken, waardoor de nood aan consolidatie met HSCT wordt vervangen en aldus de behandelingsgerelateerde morbiditeit en mortaliteit veroorzaakt door HSCT wordt verminderd. Meer recent werd een andere groep van zeer hoog-risico ALCL patiënten geïdentificeerd: patiënten met persisterende positieve MRD (door kwalitatieve beoordeling) na de eerste chemotherapie kuur bleken een inferieure prognose te hebben met een 5-jaars gebeurtenisvrije overleving (EFS) van ~20%. Tot op heden is er geen strategie om de uitkomst van deze patiënten met een zeer hoog risico te verbeteren en terugval te voorkomen door alternatieve behandelingsregimes.

De huidige studie evalueert de veiligheid en werkzaamheid van brigatinib monotherapie bij pediatrische en jong-volwassen patiënten met ALK+ ALCL, IMT of andere solide tumoren. De robuuste klinische werkzaamheid van brigatinib waargenomen bij volwassen patiënten met ALK+ NSCLC, de veelbelovende proof-of-concept gegevens beschikbaar in de literatuur met het gebruik van andere ALK-remmers in ALK+ IMT en ALCL patiënten en de on vervulde medische behoeften die hierboven zijn beschreven, bieden een wetenschappelijke rationale om het gebruik van brigatinib in deze kankers te onderzoeken. Er is momenteel geen ALK-remmer die door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) in de Europese Unie/Europese Economische Ruimte wordt aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten en brigatinib heeft een duidelijk voordeel ten opzichte van crizotinib (de enige andere ALK-remmer die door de FDA is goedgekeurd voor ALCL bij kinderen en jongvolwassenen), omdat het krachtiger is en doordringt tot het CZS. De overlapping binnen de ITCC-portefeuille met de andere onderzoeken naar ALK-remmers is beperkt, aangezien de andere ALK-remmers vooral gericht zijn op andere ziekte-indicaties, zoals hersentumoren of ROS-gemuteerde tumoren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513412-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Fase 1:

- Bepalen van de MTD/RP2D van brigatinib monotherapie toegediend aan pediatrische en AYA patiënten met ALK+ ALCL of ALK+ solide tumoren, inclusief ALK+ IMT.
- Het karakteriseren van de PK van brigatinib toegediend als monotherapie bij pediatrische en AYA patiënten met ALK+ ALCL of ALK+ solide tumoren, inclusief ALK+ IMT.

Merk op dat:

- o Als de MTD niet wordt bereikt bij de hoogste voorgestelde testdosis, zal geen verdere dosis-escalatie worden uitgevoerd.
- o Pediatrische PK-gegevens, vergeleken met blootstelling bij volwassenen, zullen in aanmerking worden genomen om de RP2D te bepalen.

Fase 2:

- Cohort 1, ALK+ IMT:

Het bepalen van de activiteit (ORR volgens RECIST 1.1, beste respons) van single agent brigatinib bij toediening aan kinderen met ALK+ IMT.

- Cohort B2, ALK+ ALCL:

Vaststellen van de werkzaamheid (EFS) van single agent brigatinib bij toediening aan kinderen met ALK+ ALCL, zonder SCT in consolidatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, fase I-II dosisescalatie- en expansiestudie, ontworpen om de aanbevolen dosis van brigatinib als monotherapie te bepalen bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met ALK+ ALCL, IMT of andere solide tumoren, en om de farmacokinetiek (PK), (lange termijn) veiligheid en werkzaamheid van brigatinib bij deze kinderen te evalueren.

Fase 1 zal een dosisescalatiestudie zijn met een "rolling six" design, waarbij gestreefd wordt naar een minimum van 6 en een maximum van 18 evalueerbare patiënten. De dosisniveaus worden in de onderstaande tabel vermeld. Alleen patiënten ≥ 1 en < 18 jaar komen in aanmerking voor fase 1.

Fase 2 zal het tumorcohort uitbreidingsgedeelte van de studie zijn om de veiligheid, verdraagbaarheid en klinische activiteit/effectiviteit van brigatinib als monotherapie verder te evalueren in twee tumorspecifieke cohorten:

- Cohort B1: ALK+ IMT

De geplande steekproefgrootte voor fase 2 is 28 patiënten met IMT. Patiënten die zijn opgenomen in het monotherapie fase 1 IMT dosis-escalatie gedeelte van de studie, behandeld op de RP2D, zullen meetellen voor de totale steekproefgrootte van 28 patiënten. Ten minste 15 patiënten jonger dan 18 jaar (met een totaal van ten minste 28 patiënten) moeten evalueerbaar zijn voor de primaire analyse.

- Cohort B2: ALK+ ALCL

De geplande steekproefomvang voor fase 2 is 22 patiënten met ALCL. Patiënten die worden opgenomen in het monotherapie fase 1 ALCL dosis-escalatiegedeelte van de studie en worden behandeld op de RP2D, zullen meetellen voor de totale steekproefgrootte van 22 patiënten. Ten minste 11 patiënten jonger dan 18 jaar (met een totaal van ten minste 22 patiënten) moeten evalueerbaar zijn voor de primaire analyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Brigatinib zal oraal worden toegediend in cycli van 28 dagen, continu op het toegewezen dosisniveau in fase 1 en de RP2D in fase 2 en gedoseerd op basis van het lichaamsgewicht. Brigatinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Elke tablet moet afzonderlijk worden doorgeslikt met een slok water. Bij aanvang begint de behandeling met een inleidende fase van zeven dagen met een verlaagde dosis brigatinib om het risico van vroege

pulmonale toxiciteit te minimaliseren, zoals beschreven bij NSCLC bij volwassenen. Brigatinib is beschikbaar als tablet(ten) van 30 mg, 90 mg en 180 mg. In een later stadium zal een aan de leeftijd aangepaste (vloeibare) formulering beschikbaar worden gesteld voor jongere kinderen/die geen tabletten kunnen slikken en door middel van een amendement aan dit protocol worden toegevoegd. De tabletten kunnen niet worden fijngemaakt of via een nasogastrische buis worden toegediend. Duur van de behandeling: Patiënten met ALCL die de eerste 24 behandelingscycli hebben voltooid en, naar de mening van de onderzoeker en bevestigd door de sponsor, nog steeds een klinisch zinvol voordeel van brigatinib ervaren, kunnen doorgaan met de behandeling met brigatinib volgens protocol, tot een totaal van 24 cycli van voortdurende MRD-negativiteit tijdens de behandeling met brigatinib. In ALCL wordt voortzetting van de behandeling gedurende 24 cycli na volledige moleculaire remissie (d.w.z. kwalitatieve MRD-negativatie) sterk geadviseerd voordat de behandeling met brigatinib wordt gestaakt. Patiënten met IMT of andere solide tumor die hebben voldaan aan de primaire (en/of tweede) eindpunten van de studie en die, naar de mening van de onderzoeker en bevestigd door de sponsor, een klinisch voordeel blijven ondervinden, kunnen brigatinib blijven ontvangen in een verlengingsfase van deze studie, of een afzonderlijke open-label rollover studie, of via een ander geschikt toegangsproces. Follow-up van deze patiënten wordt georganiseerd volgens de standaard zorgprocedures. Patiënten die recideerden na het stoppen met brigatinib, kunnen doorgaan met het ontvangen van brigatinib in een verlengingsfase van deze studie, of een aparte open-label rollover studie, of via een andere geschikte toegangsprocedure. Follow-up van deze patiënten wordt georganiseerd volgens de standaard zorgprocedures.

Inschatting van belasting en risico

Risico's van deelname aan de studie betreffen voornamelijk de mogelijke bijwerkingen van de behandeling met brigatinib. Eerdere (volwassenen) studies hebben aangetoond dat brigatinib relatief veilig is. Van bijzonder belang is de pneumonitis gerelateerd aan brigatinib behandeling die is beschreven bij volwassenen met NSCLC. Echter, met de introductie van een 7-daagse lead-in fase, is pneumonitis minder frequent geworden en meestal minder ernstig. De bijwerkingen van brigatinib moeten worden afgewogen tegen de risico's van de momenteel beschikbare behandelingen. Er kunnen nog steeds nieuwe bijwerkingen optreden aangezien het aantal patiënten dat met brigatinib wordt behandeld nog beperkt is en er nog geen ervaring is met kinderen.

IMT-patiënten hebben momenteel geen gestandaardiseerde systemische behandeling. Chirurgie is de steunpilaar van de behandeling, maar wegens de nauwe relatie met vitale structuren of wegens het infiltrerende karakter is een radicale resectie vaak niet mogelijk zonder klinisch relevante verminking. In het verleden is gebleken dat ALK-remmers zeer effectief zijn bij ALK+ IMT-patiënten, maar momenteel zijn er geen ALK-remmers goedgekeurd of beschikbaar voor de behandeling van IMT-patiënten.

Voor patiënten met ALCL wordt CR, bereikt met re-inductiebehandeling bij herval, vaak geconsolideerd met allo-HSCT. Zoals eerder beschreven, kan transplantatie toxisch zijn, met behandelingsgerelateerde morbiditeit en mortaliteit, met een mortaliteitspercentage dat nog steeds rond 10% ligt. Net

als bij IMT-patiënten hebben eerdere ALK-remmers aangetoond effectief te zijn bij patiënten met ALK+ ALCL, maar tot nu toe zijn er geen ALK-remmers goedgekeurd of beschikbaar voor de behandeling van pediatrische ALCL-patiënten in Europa. In de huidige studie wordt aanbevolen om consolidatie met allo-HSCT te vermijden, met de redenering dat vroege introductie van een ALK-remmer in combinatie met een langere (twee jaar) behandeling een diepere CR kan bereiken en de noodzaak van allo-HSCT kan uitstellen. Niettemin houdt het uitstellen van consolidatie met transplantatie het risico in dat meer patiënten hervallen na stopzetting van de behandeling. Anderzijds werd vastgesteld dat patiënten die hervallen na het stopzetten van de behandeling met ALK-remmers gevoelig blijven voor ALK-remming wanneer de behandeling wordt hervat, en een nieuwe CR kunnen bereiken. De cumulatieve incidentie van hervat voor patiënten die geen HSCT krijgen zal daarom nauwgezet worden opgevolgd binnen deze studie; met inbegrip van de respons op herbehandeling met brigatinib voor patiënten die hervielen na het stopzetten van de behandeling. Daarom achten wij het verantwoord om te proberen HSCT achter te houden als standaard consolidatie na 2 jaar behandeling met brigatinib in het kader van deze studie, met als doel na te gaan of 2 jaar behandeling met TKI's kan leiden tot aanhoudende complete remissies zonder HSCT. Om de risico's te beperken, zal deze studie een veiligheidsstop voor ALCL patiënten bevatten om het aantal patiënten te controleren dat hervalt na het stopzetten van brigatinib.

Alles bij elkaar genomen zijn wij, gezien de grote medische noodzaak, inclusief de slechte respons voor patiënten met recidief/refractair ALCL en IMT, en het risico van chirurgische verminking bij IMTs die niet gemakkelijk kunnen worden gereseceerd, van mening dat het potentiële voordeel van brigatinib zwaarder weegt dan de potentiële risico's voor deze specifieke patiëntenpopulatie

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelnamen eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten moeten ≥ 1 en < 26 jaar oud zijn op het moment van inschrijving, en in staat zijn om brigatinibtabletten in te slikken

Note 1: voor fase 1 mogen alleen patiënten < 18 in de studie, een vloeistof is in ontwikkeling voor kinderen die geen tabletten kunnen slikken.

Note 2: Voor enkel Nederland is een minimum leeftijd vereiste van 5 jaar en ouder.

Note 3: Voor enkel Tsjechie is een minimum leeftijd vereiste van 4 jaar en ouder.

2. Patiënten moeten een histologisch bevestigde diagnose van kanker hebben bij aanvang van het onderzoek

3. Patiënten moeten voorafgaande resultaten overleggen die een activerende ALK-afwijking in de tumor aantonen volgens lokale laboratoriumresultaten, en er moet materiaal beschikbaar zijn voor centrale laboratoriumbevestiging van ALK-status

4. Voor fase 1:

- Patiënten met ALCL moeten recidief/refractair zijn of intolerant voor standaardtherapieën

- Patiënten met recidief/refractair (R/R) ALCL moeten niet geschikt zijn voor curatieve chirurgische resectie zonder verminking. Nieuw gediagnosticeerde patiënten met lokaal gevorderde IMT, voor wie chirurgie niet haalbaar is vanwege de nabijheid van vitale structuren, zonder voorafgaande tumorverkleining, kunnen ook worden opgenomen, evenals gemetastaseerde ziekte.

- Patiënten met andere solide tumoren (met uitzondering van IMT) moeten een recidief of refractaire ziekte hebben.

5. Voor fase 2 moeten de patiënten meetbare en/of evalueerbare ziekte hebben:

- Patiënten met ALCL moeten relapsed/refractair zijn.
- Patiënten met R/R IMT Relapsed/refractaire IMT, of nieuw gediagnosticeerde, met inbegrip van lokaal gevorderde en metastatische IMT die niet chirurgisch kan worden geresecteerd zonder verminking te veroorzaken.

6. Prestatiestatus:

- Karnofsky performance status $\geq 40\%$ voor patiënten ≥ 16 jaar of Lansky Play Scale $\geq 40\%$ voor patiënten < 16 jaar voor ALCL-patiënten in fase 2.
- Karnofsky performance status $\geq 50\%$ voor patiënten ≥ 16 jaar of Lansky Play Scale $\geq 50\%$ voor patiënten < 16 jaar, voor IMT en andere solide tumoren en voor ALCL-patiënten in fase 1.

7. Patiënten mogen geen andere onderzoeksgeneesmiddelen krijgen binnen 30 dagen na de eerste dosis van het studiegeneesmiddel of tijdens de studie.

9. Patiënten moeten hersteld zijn tot graad < 2 NCI CTCAE v5.0 of tot baseline, van alle niet-hematologische toxiciteiten

10. Patiënten moeten voldoen aan de hieronder vermelde vereisten voor orgaan- en systeemfuncties:

- Patiënten moeten een adequate nier- en leverfunctie hebben
- Geen klinisch, radiologisch of laboratoriumbewijs van pancreatitis
- Absoluut aantal neutrofielen: $\geq 0,75 \times 10^9/L$, behalve in geval van macrofaagactiveringssyndroom (MAS) of betrokkenheid van het beenmerg.
- Trombocyten

o In fase 1: Trombocytenaantal: $\geq 75 \times 10^9/L$, behalve in geval van MAS of beenmergbetrokkenheid

o In fase 2: : Trombocytentelling: $\geq 75 \times 10^9/L$, behalve in geval van MAS of betrokkenheid van het beenmerg. Voor patiënten na SCT wordt een aantal bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/L$ aanvaard.

o Hemoglobine ≥ 8 g/dL of 5,0 mmol/L (transfusies van rode bloedcellen [RBC] om deze waarde te bereiken zijn toegestaan)

13. Een levensverwachting van ≥ 3 maanden hebben.

14. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve urine- of serumzwangerschapstest laten bevestigen vóór inschrijving.

16. Anticonceptie:

- Mannelijke en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het gebruik van een aanvaardbare effectieve methode voor mannen en een zeer effectieve methode voor vrouwen.

Overige inclusiecriteria : zie protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die systemisch worden behandeld met sterke of matige CYP3A-remmers of -inductoren binnen 14 dagen of vijf halfwaardetijden, afhankelijk van welke minder is, voorafgaand aan de eerste dosis van het studiegeneesmiddel (zie

rubriek 5.2 voor een lijst van voorbeeldmedicijnen).

2. Diagnose van een andere gelijktijdige primaire maligniteit.

3. Klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen, waaronder een van de volgende:

- Myocardinfarct of instabiele angina binnen 6 maanden na aanvang van de studie.

- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van hartblok, en/of klinisch significante ventriculaire of atriale aritmieën.

- 3. Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als aanhoudende verhoging van de systolische en/of diastolische bloeddruk tot ≥ 95 e percentiel op basis van leeftijd, geslacht en lengtepercentielen ondanks adequaat antihypertensivabeheer.

4. Geplande niet-protocol chemotherapie, bestralingstherapie, een ander onderzoeksmiddel of immunotherapie terwijl de patiënt onder studiebehandeling is.

5. Ziekte die de gastro-intestinale absorptie beïnvloedt.

6. Lopende of actieve systemische infectie, actief seropositief HIV, of bekende actieve hepatitis B of C infectie.

7. Elke reeds bestaande aandoening of ziekte die, naar de mening van de onderzoeker of sponsor, de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen of de evaluatie van de veiligheid of werkzaamheid van brigatinib zou verstoren.

8. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

9. Patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ischemie/hemorragie met residuele tekorten komen niet in aanmerking (patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ischemie/hemorragie blijven in aanmerking mits alle neurologische tekorten en oorzakelijke zijn opgelost).

10. Ongecontroleerde epileptische aanvallen (patiënten met epileptische aanvallen die geen anti-epileptica vereisen, of die goed gecontroleerd worden met stabiele doses anti-epileptica, komen in aanmerking).

11. Patiënten met elektrolyten onbalans $\geq$ graad 2 NCI CTCAE v5.0 komen niet in aanmerking (suppletie of medische interventie is toegestaan om elektrolyten onbalans te corrigeren voor inclusie).

12. Patiënten met ongecontroleerde diabetes, d.w.z. patiënten met aanhoudende hyperglykemie $\geq$ graad 2 NCI CTCAE v5.0 ondanks goed uitgevoerde behandeling met orale antiglykemie en/of insuline komen niet in aanmerking (patiënten met goed gecontroleerde diabetes met insuline of orale antiglykemie komen wel in aanmerking).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-08-2022
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alunbrig
Generieke naam:	brigatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2024
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	CTIS2024-513412-10-00
EudraCT	EUCTR2021-002713-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04925609
CCMO	NL78938.041.21