

**First-in-human, open-label, multicenter
fase 1/2a-dosisescalatieonderzoek met
cohorten met dosisuitbreiding, ter
beoordeling van de veiligheid en
preliminaire werkzaamheid van BNT142
bij patiënten met gevorderde solide
tumoren die positief zijn voor CLDN6**

Gepubliceerd: 26-01-2023 Laatste bijgewerkt: 10-05-2025

[illegible]

DOELSTELLINGENVoor deel 1 en 2: beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53910

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BNT142-01 (4781/0029)

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker, tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BioNTech SE

Overige ondersteuning: industry/ the Sponsor as in B.7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BNT142, CLDN6, Fase 1/2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PRIMAIRE EINDPUNTEN

- Optreden van ongewenste voorvallen die zich tijdens de behandeling voordoen (treatment-emergent adverse events, TEAE's) waaronder TEAE's van graad 3 of hoger, ernstige TEAE's of dodelijke TEAE's, gerangschikt naar causaal verband met de onderzoeksbehandeling.
- Plaatsvinden van dosisverlagingen en staken van BNT142 vanwege TEAE's.
- Optreden van DLT's tijdens de periode voor beoordeling van DLT's
- Het percentage objectieve respons (objective response rate, ORR) wordt gedefinieerd als het percentage patiënten bij wie de beste algehele respons bestaat uit een bevestigde complete respons (CR) of een partiële respons (PR) volgens RECIST 1.1, en volgens de criteria van de GCIG aan de hand van onder andere RECIST 1.1 en CA 125 voor de populatie met ovariumkanker.

Secundaire uitkomstmaten

SECUNDAIRE EINDPUNTEN

- PK-parameters, onder andere, maar niet beperkt tot AUC, CL en Vd, Cmax, tmax, Cdal, Cmin.
- De ORR (alleen deel 1; dit is een primair eindpunt voor deel 2) wordt gedefinieerd als het percentage patiënten bij wie de beste algehele respons bestaat uit een CR of een PR, volgens RECIST 1.1.
- De mate van ziektebeheersing (disease control rate, DCR) wordt gedefinieerd als het percentage patiënten bij wie de beste algehele respons bestaat uit een CR of een PR of stabiele ziekte (stable disease, SD) (volgens RECIST 1.1 (en volgens de criteria van de GCIG voor patiënten met ovariumkanker), waarbij de

beoordeling op SD ten minste 6 weken na de eerste dosis is).

- De duur van de respons (duration of response, DOR) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste objectieve respons (CR of PR conform RECIST 1.1) tot het eerste optreden van objectieve progressie van de tumor (progressieve ziekte conform RECIST 1.1) of overlijden door welke oorzaak dan ook, al naar gelang wat zich het eerst voordoet.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met gerecidiveerde of refractaire, gevorderde solide tumoren blijven de uitkomsten van de standaardbehandeling slecht. Tot de behandelingsmogelijkheden behoren verdere palliatieve chemotherapie (met de mogelijkheid dat deze therapie na eerdere, herhaalde blootstelling aan cytotoxische stoffen minder goed wordt verdragen), goede ondersteunende zorg en experimentele behandelingen zonder bewezen toegevoegde waarde. De behandeling bij deze patiëntengroep is niet curatief en de verwachte totale overleving (OS) is enkele maanden. Daarom blijft er voor patiënten met verschillende soorten kanker in de gerecidiveerde of de refractaire gevorderde fase van de ziekte een sterke behoefte aan nieuwe behandelingsmogelijkheden bestaan en een nieuwe, gerichte therapie tegen het oncofoetale antigeen CLDN6 zou zo'n behandelingsmogelijkheid kunnen zijn.

Hiervoor heeft de opdrachtgever BNT142 ontwikkeld, een experimenteel therapeutisch middel dat is gericht tegen CLDN6 en is gebaseerd op het RiboMab-platform. Er zijn momenteel geen goedgekeurde therapieën tegen kanker die tegen CLDN6 zijn gericht. Preklinische experimenten met BNT142 laten zien dat het door BNT142 (CCI)

Het meest geslaagde voorbeeld van de uiteenlopende vormen van (CCI) antilichamen die zijn onderzocht (Garber 2014), is blinatumomab (BLINCYTO®), een anti-CD19/anti-CD3 bi-(scFv)₂, die is goedgekeurd voor de behandeling van gerecidiveerde/refractaire B-cel-precursor acute lymfocytische leukemie (Goebeler and Bargou 2020). Bij scFvs (single-chain variable fragment)-antilichamen doen zich echter productieproblemen voor, waaronder slechte oplosbaarheid en stabiliteit, de neiging tot vorming van aggregaten en een grote variatie in grootte- en onzuiverheidsprofielen.

Een belangrijk aspect hierbij is dat de serum-halfwaardetijd van deze antilichamen kort is vanwege het ontbreken van het Fc (constant fragment)-gedeelte, zodat er infusiepompen nodig zijn voor continue toediening

(Garber 2014). Preklinische gegevens wijzen op een gunstig FK-profiel voor BNT142, met een langdurige blootstelling aan het gecodeerde RiboMabXXX en een krachtige antitumoractiviteit bij muizen waarin menselijke tumoren zijn geïmplant, zodat de mogelijkheid bestaat dat deze beperkingen bij BNT142 worden omzeild.

Het hoofddoel van deel 1 (dosisescalatie), de fase 1-dosisescalatie, is bepaling van de MAD (hoogste toegediende dosering) of MTD (hoogste verdragen dosering) en de RP2D (voor fase 2 aanbevolen dosering), met daarnaast beoordeling van de veiligheid, FK, FD en de voorlopige werkzaamheidsgegevens voor BNT142. De RP2D van BNT142 wordt vervolgens verder getest in deel 2 (uitbreiding), het fase 2a-uitbreidingsdeel van het onderzoek, om de voorlopige werkzaamheidssignalen te onderzoeken in drie cohorten van patiënten met gevorderde solide tumoren. Om voor onderzoeksdeelname in aanmerking te komen, is CLDN6-expressie in de tumor van de patiënt vereist, zodat de onderzoekspopulaties meer patiënten zullen bevatten met een grotere kans op baat bij BNT142 en zodat patiënten zonder expressie van het tumordoeleiwit worden uitgesloten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512639-58-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

PRIMAIRE DOELSTELLINGEN

Voor deel 1 en 2: beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BNT142 voor alle onderzochte dosisniveaus.

Voor deel 1: vaststellen van de maximale toe te dienen dosis (maximum administered dose, MAD) of maximale verdragen dosis (maximum tolerated dose, MTD)/aanbevolen dosis voor fase 2 (recommended Phase 2 dose, RP2D) voor BNT142 op basis van het optreden van dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT's) aan de hand van de volgende definities:

- De MTD wordt gedefinieerd als de hoogste verdragen dosis waarbij zich bij minder dan 1/3 van de patiënten een DLT voordoet. De MAD wordt gedefinieerd als de hoogste toegediende dosis, waarbij alle dosisniveaus tijdens de dosisescalatie verdragen werden.
- De RP2D zal worden vastgesteld op basis van een geïntegreerde beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, het klinisch voordeel, en gegevens betreffende de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van alle onderzochte dosisniveaus.

Voor deel 2: beoordelen van de antitumoractiviteit van BNT142 volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 en voor patiënten met ovariumkanker volgens de definities voor de respons en progressie bij klinisch onderzoek bij mensen met ovariumkanker aan de hand van onder andere RECIST 1.1

en de tumormarker 'cancer antigen 125' (CA 125) conform de criteria van de Gynecological Cancer Intergroup (GCIG).

SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN

Voor deel 1: karakteriseren van het PK profiel van het door BNT142 gecodeerde eiwit RiboMabXXX

Voor deel 1 en 2: beoordelen van de antitumoractiviteit van BNT142 volgens RECIST 1.1, en voor patiënten met ovariumkanker volgens de definities voor de respons en progressie bij klinisch onderzoek bij mensen met ovariumkanker aan de hand van onder andere RECIST 1.1 en cancer antigen 125 (CA 125) conform de criteria van de Gynecological Cancer Intergroup (GCIG).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een open label, multicenter, fase 1/2-dosisescalatieonderzoek naar de veiligheid en PK van BNT142 gevolgd door cohorten met dosisuitbreiding bij patiënten met CLDN6 positieve gevorderde solide tumoren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksbehandeling bestaat uit BNT142; dit is een LNP-formulering van een mengsel van (CCI) BNT142 zal worden toegediend in tot tien of meer dosisniveaus (CCI) (CCI)

Inschatting van belasting en risico

De risicobeoordeling wordt in onderdeel 2.3.1 van het protocol behandeld. Hieronder wordt daar een samenvatting van gegeven:

Er is nog geen ervaring met BNT142 bij mensen, daarom zijn er op dit moment nog geen risico's bij mensen vastgesteld.

Aangezien in dit onderzoek naar BNT142-01 voor het eerst een dosering van BNT142-01 bij mensen (FIH-dosering) wordt getest, worden alle voorzorgsmaatregelen genomen die zijn geïndiceerd bij het testen van een systemisch werkzame stof in een onderzoek dat voor het eerst bij mensen wordt uitgevoerd (FIH-onderzoek), waaronder selectie van een patiëntenpopulatie met een sterke medische behoefte. Er wordt een tussenperiode van minimaal 14 dagen voor de eerste, tweede en derde patiënt gehanteerd en een tussenperiode van 3 dagen voor de andere patiënten in de eerste twee dosiscohorten. (CCI) Het

onderzoek wordt uitgevoerd in centra die ervaring hebben met FIH-onderzoeken, en de procedures in verband met het onderzoek worden alleen door gekwalificeerde artsen en getrainde verpleegkundigen uitgevoerd. De opdrachtgever zal de onderzoekers ook voorbereiden en trainen als het gaat om nauwlettende controle van patiënten, situaties waarin de dosering bij patiënten dient te worden uitgesteld of verlaagd of situaties waarin patiënten uit het onderzoek dienen te worden teruggetrokken op basis van ongewenste voorvallen (AE*s) die bij BNT142 kunnen optreden. Verder worden de veiligheidsgegevens regelmatig door de opdrachtgever en de Wetenschappelijke Toetsingscommissie (WTC) beoordeeld om mogelijke veiligheidsproblemen vast te stellen en te evalueren. Alle patiënten die in dit onderzoek worden opgenomen, worden gecontroleerd door gekwalificeerde medische professionals die medische zorg zullen verlenen en vanuit veiligheidsoogpunt de respons van de patiënten op het onderzoeksgeneesmiddel zullen evalueren.

Bovendien heeft de opdrachtgever een risicobeoordeling op basis van niet-klinische gegevens uitgevoerd om risico*s die specifiek zijn voor BNT142 vast te stellen en te beoordelen, waarbij het gaat om risico*s die samenhangen met het getranslateerde eiwit, d.w.z. RiboMabXXX, of met het LNP-geformuleerde RNA. Hierbij zijn in het bijzonder de volgende gegevensbronnen gebruikt:

(i) in-vitrobeoordelingen van de bindingsspecificiteit en T-celactivering door RiboMabXXX;

(ii) op het RNA-LNP-platform gebaseerde in-vitro- en in-vivo-onderzoeken naar toxiciteit/verdraagbaarheid;

(iii) niet-klinische en klinische literatuurgegevens die zijn gepubliceerd over vergelijkbare stoffen die nog in ontwikkeling zijn of reeds zijn goedgekeurd.

Bij deze groep stoffen gaat het om geneesmiddelen in dezelfde geneesmiddelenklasse (therapieën op basis van RNA), geneesmiddelen met een vergelijkbare formulering (bijv. LNP) en geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met het getranslateerde eiwit (CCI) of hetzelfde doelantigeen hebben (bijv. antilichamen en ook cellulaire therapieën die tegen CLDN6 zijn gericht).

...

Samenvattend kan worden gesteld dat de niet-klinische gegevens en de literatuurgegevens die tot nu toe zijn verzameld, niet wijzen op mogelijke onaanvaardbare toxiciteit die in de klinische setting niet kan worden beperkt of behandeld.

De beoordeling van de toegevoegde waarde wordt in rubriek 2.3.2 van het protocol behandeld:

Zoals in rubriek 2.2 is samengevat, geven de slechte behandelingsuitkomsten bij patiënten met gevorderde solide tumoren blijk van een on vervulde medische behoefte aan effectievere therapieën. Preklinische in-vivo- en in-vitrogegevens wijzen op een sterke antitumoractiviteit van BNT142 tegen tumorcellen met CLDN6-expressie. In dit onderzoek worden de veiligheid, FD, FK en voorlopige werkzaamheid van BNT142 vastgesteld bij gerecidiveerde of refractaire, gevorderde solide CLDN6-positieve tumoren. Vervolgens dienen deze gegevens als

basis voor verdere onderzoeken en zo uiteindelijk als ondersteuning voor ontwikkeling van nieuwe gerichte therapie tegen het oncofoetale antigeen CLDN6, wat een nieuwe behandelingsmogelijkheid kan betekenen voor kankerpatiënten.

De algemene conclusie betreffende de baten-risicobalans wordt in onderdeel 2.3.3 van het protocol behandeld:

Als rekening wordt gehouden met de maatregelen die worden genomen om het risico voor patiënten die aan dit onderzoek deelnemen tot een minimum te beperken, worden de mogelijke risico*s die in verband met BNT142 zijn vastgesteld, gerechtvaardigd door de mogelijke voordelen voor patiënten met gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

Aanvullende informatie is beschikbaar in de BNT142-brochure voor onderzoekers.

Contactpersonen

Publiek

BioNTech SE

An der Goldgrube 12
Mainz 55131
DE

Wetenschappelijk

BioNTech SE

An der Goldgrube 12
Mainz 55131
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor beide delen:

- histologische of cytologische documentatie, via een pathologisch verslag, van een solide tumor die gemetastaseerd of niet reseceerbaar is;
- CLDN6-positief tumormonster volgens centrale laboratorium beoordeling door middel van een gevalideerd IHC-assay (CCI) op in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) neoplastisch weefsel of op vers weefsel als er geen gearchiveerd weefsel beschikbaar is. Als er gearchiveerde monsters beschikbaar zijn die op verschillende momenten zijn genomen, verdient het meest recente de voorkeur;

(CCI)

- meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 (meetbaar conform RECIST 1.1 of evalueerbaar volgens de Gynaecologische Kanker Intergroep [GCIC] criteria voor ovariumtumoren).

Voor deel 1 (dosisescalatie):

- Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde ovariumkanker (met inbegrip van kanker van de eileider en buikvlieskanker), niet plaveiselcel NSCLC, endometriumkanker of teelbalkanker, voor wie er geen standaardbehandeling beschikbaar is waar zij waarschijnlijk klinisch voordeel van zullen hebben, of patiënten met NNO tumoren (zoals bevestigd door histologische diagnose), zeldzame tumoren (gedefinieerd als tumoren die jaarlijks voorkomen bij <15 van de 100.000 mensen volgens de NCI-richtlijnen) en CUP, die niet zijn opgenomen in de vooraf gedefinieerde tumortypen die in aanmerking komen voor deelname. Voordat patiënten in het onderzoek worden opgenomen, moeten zij alle beschikbare reguliere behandelingen hebben gehad, waaronder doelgerichte therapieën op basis van de mutatiestatus (conform de richtlijnen van de Amerikaanse Food and Drug Administration [FDA], de Amerikaanse Vereniging voor Klinische Oncologie [ASCO], de Europese Vereniging voor Medische Oncologie [ESMO] of lokale richtlijnen die bij de onderzoekslocatie worden gehanteerd), en moet ten minste de eerstelijns standaardbehandeling niet zijn aangeslagen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan een van de volgende exclusiecriteria komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek:

- Chemotherapie of molecuulgerichte middelen in de 3 weken of 5 halfwaardetijden vóór het begin van de onderzoeksbehandeling (al naar gelang wat langer is); immunotherapie/monoklonale antilichamen in de 3 weken vóór het begin van de onderzoeksbehandeling; nitrosourea, antilichaam-geneesmiddelconjugaten of radioactieve isotopen in de 6 weken vóór het begin van de onderzoeksbehandeling.
- Radiotherapie in de laatste 6 weken voorafgaand aan de eerste dosis BNT142 (met uitzondering van hersenradiotherapie waarvoor 3 weken vóór de eerste dosis BNT142 is toegestaan). Eerder bestraalde tumorlaesies kunnen in dit onderzoek niet als doellaesies of niet-doellaesies worden beschouwd.
- Gelijktijdige systemische (orale of intraveneuze (i.v.)) steroïdebehandeling met dagelijks > 10 mg prednison of equivalent voor een onderliggende aandoening, met uitzondering van substitutietherapie met een fysiologisch corticosteroïd.
- Grote operatie in de 4 weken vóór de eerste dosis BNT142.
- Actuele of actieve infectie waarvoor i.v. behandeling nodig is met anti-infectieve therapie die minder dan 2 weken vóór de eerste dosis BNT142 is toegediend.
- Eerdere behandeling met therapie gericht tegen CLDN6.
- Bijwerkingen van eventuele eerdere therapie of ingrepen voor een medische toestand die niet zijn hersteld tot graad ≤ 1 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute (NCI CTCAE) v.5.0, met uitzondering van anorexie, vermoeidheid, hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie en perifere neuropathie, die hersteld moeten zijn tot graad ≤ 2 . Alopecie van iedere graad is toegestaan.
- Huidige aanwijzingen voor nieuwe of groeiende hersen- of leptomeningeale metastasen bij de screening. Patiënten met bekende hersenmetastasen kunnen in aanmerking komen als zij:
 - * radiotherapie, chirurgie of stereotactische chirurgie hebben gehad voor de hersenmetastasen;
 - * geen neurologische symptomen hebben (met uitzondering van neuropathie graad ≤ 2);
 - * stabiele hersenmetastasen hebben op de computertomografie- (CT-) of magnetische-resonantiebeeldvormings- (MRI-)scan in de 4 weken vóór ondertekening van het toestemmingsformulier; en
 - * geen acute corticosteroïdtherapie krijgen of bezig zijn met het afbouwen van steroïden.

Opmerkingen: Bij patiënten met symptomen in het centraal zenuwstelsel (CZS)

dient er een CT- of MRI scan van de hersenen te worden gemaakt om nieuwe of progressieve hersenmetastasen uit te sluiten. Spinale botmetastasen zijn toegestaan, tenzij een dreigende fractuur met compressie van het ruggenmerg wordt verwacht.

- Zwanger zijn of borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden binnen 6 maanden na de laatste dosis BNT142.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2023
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	CTIS2024-512639-58-00
EudraCT	EUCTR2021-005481-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05262530
CCMO	NL83219.000.23