

Fase I/IIa-, 'first-in-human', open-label dosisescalatieonderzoek met uitbreidingscohorten ter evaluatie van de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en preliminaire werkzaamheid van BNT141 als monotherapie en in combinatie met andere antikankermiddelen bij patiënten met CLDN18.2-positieve solide tumoren

Gepubliceerd: 25-01-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelstellingen Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BNT141 bij verschillende dosisniveaus. Bepalen van de maximaal verdragen dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis (MAD) / aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van BNT141 op basis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53640

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BNT141-01

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

CLDN18.2-positieve solide tumoren / kwaadaardig gezwel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BioNTech SE

Overige ondersteuning: Industry namely BioNTech

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BNT141-01, CLDN18.2, Fase I/11a, open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Optreden van tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen (TEAE*s) bij een patiënt, waaronder graad ≥ 3 , ernstige, fatale TEAE*s per relatie.
- Optreden van dosisverminderingen en staken van BNT141 omwille van TEAE's.
- Het optreden van DLT*s bij een patiënt tijdens de DLT-beoordelingsperiode.

Secundaire uitkomstmaten

- PK-parameters waaronder de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC), klaring (CL), distributievolume (Vd), maximale concentratie (C_{max}), tijd tot C_{max} (t_{max}), gemeten concentratie aan het einde van een toedieningsinterval [direct voor de volgende toediening gemeten] (C_{dal}) en halfwaardetijd (t_{1/2}).
- Objectieve respons (ORR) wordt gedefinieerd als het deel van de patiënten bij wie een volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons ([PR], volgens RECIST 1.1) wordt bevestigd als beste totale respons.
- Ziektecontrolepercentage (DCR) wordt gedefinieerd als het deel van de patiënten bij wie een CR of PR of stabiele ziekte ([SD], volgens RECIST 1.1, SD

ten minste 6 weken na de eerste dosis vastgesteld) wordt waargenomen als beste totale respons.

- Duur van de respons (DOR) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste objectieve respons (CR of PR volgens RECIST 1.1) tot het eerste optreden van objectieve tumorprogressie (progressieve ziekte volgens RECIST 1.1) of overlijden door alle oorzaken, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- Progressievrije overleving (PFS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis BNT141 tot het eerste optreden van objectieve tumorprogressie (progressieve ziekte volgens RECIST 1.1), of overlijden door alle oorzaken, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- Totale overleving (OS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis BNT141 tot overlijden door alle oorzaken.
- Correlatie van het CLDN18.2-expressieniveau met klinische uitkomsten.
- Evaluatie van PD-biomarkers vergeleken met de baseline.
- Respons op antigeneesmiddelantilichamen [ADA*s].
- Evalueren van de lipidenstatus vóór de behandeling en mogelijke invloed op de BNT141-respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksgeneesmiddel is een mogelijke behandeling voor patiënten met solide tumoren die CLDN18.2 worden genoemd. Dit type tumor komt tot expressie

in verschillende kankers en is betrokken bij de groei van kankercellen. De uitkomst van de beoordeling van de CLDN18.2-status wordt gebruikt om patiënten te selecteren die baat kunnen hebben bij de behandeling met BNT141.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BNT141 bij verschillende dosisniveaus.

Bepalen van de maximaal verdragen dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis (MAD) / aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van BNT141 op basis van het optreden van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT*s) aan de hand van de volgende definities:

- De MTD zal worden gedefinieerd als de hoogste verdragen dosis, waarbij minder dan een derde van de patiënten een DLT ondervindt.
- De MAD wordt gedefinieerd als de hoogste toegediende dosis, waarbij alle dosisniveaus tijdens de dosisescalatie werden verdragen.
- De RP2D zal worden vastgesteld op basis van een geïntegreerde evaluatie van de gegevens betreffende de veiligheid, de verdraagbaarheid, het klinisch nut, de farmacokinetiek (PK) en de farmacodynamiek (PD), voor alle geteste dosisniveaus.

Secundaire doelstellingen

Karakteriseren van het PK-profiel van het door BNT141 gecodeerde eiwit RiboMab01.

Evalueren van de antitumoractiviteit van BNT141 volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1.

Verkennde doelstellingen

Evalueren van de werkzaamheid van BNT141.

Bepalen van het Claudin 18.2 (CLDN18.2)-expressieniveau als potentiële biomarker om de klinische respons op BNT141 te voorspellen.

Beoordelen van potentiële PD-biomarkers van BNT141.

Evalueren van de immunogeniteit van BNT141.

Beoordelen van andere verkennende markers die in het onderzoek kunnen worden verzameld om de behandeling met BNT141 beter te begrijpen.

Onderzoeksopzet

This trial is an open-label, multi-site, Phase I/IIa dose escalation, safety, and PK trial of

BNT141 followed by expansion cohorts in patients with CLDN18.2-positive tumors.

CLDN18.2 positivity will be determined by a central laboratory during the pre-screening

phase using a validated immunohistochemistry assay, and is defined as moderate-tostrong

CLDN18.2 expression.

The trial design consists of three parts. Zie sectie 4 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

• The trial design consists of three parts: Deel 1A is een dosisescalatie van BNT141 als monotherapie bij patiënten met niet-resectabele of metastatische CLDN18.2-positieve solide tumoren waarvoor geen standaardtherapie beschikbaar is en die waarschijnlijk klinisch nut oplevert, of de patiënt is geen kandidaat voor een dergelijke beschikbare therapie. Patiënten moeten alle beschikbare standaardtherapieën hebben gekregen en bij wie vóór toelating ten minste eerstelijnsstandaardtherapie (SOC) heeft gefaald. De dosis van BNT141 zal worden verhoogd totdat de MTD en/of RP2D van BNT141 als monotherapie zijn vastgesteld. In aanmerking komende tumortypes zijn maagkanker, maag-slokdarmovergangscarcinoom (GEJ)- en adenocarcinoom van de slokdarm, pancreas-, galwegcarcinoom (cholangiocarcinoom en galblaaskanker) en mucineus ovariumcarcinoom. Daarnaast kunnen patiënten met specifieke tumoren (waaronder colorectaal carcinoom, niet-kleincellige longkanker, gastrisch subtype van endocervicaal adenocarcinoom) waarvoor wetenschappelijk bewijs bestaat dat het CLDN18.2 verhoogd zou kunnen zijn, worden getest op CLDN18.2-expressie. • Deel 1B is een dosisescalatie van BNT141 in combinatie met nab-paclitaxel en gemcitabine bij patiënten met gevorderd niet-resectabel of metastatisch CLDN18.2-positief pancreasadenocarcinoom of cholangiocarcinoom die in aanmerking komen voor behandeling met nab-paclitaxel en gemcitabine. Deel 1B is bedoeld om de MTD en/of RP2D van de combinatie te bepalen. • Deel 2 (uitbreiding) bestaat uit de volgende vooraf gedefinieerde uitbreidingscohorten: > CLDN18.2-positief niet-resectabel lokaal gevorderd of metastatisch pancreasadenocarcinoom dat in aanmerking komt voor behandeling met nab-paclitaxel en gemcitabine. > CLDN18.2-positief niet-resectabel lokaal gevorderd of metastatisch cholangiocarcinoom dat in aanmerking komt voor behandeling met nab-paclitaxel en gemcitabine. Deel 2 zal nader worden gedefinieerd via een wijziging na zorgvuldige evaluatie van alle beschikbare gegevens over veiligheid, PK en PD, en werkzaamheid die in deel 1A en 1B zijn gegenereerd door de veiligheidsbeoordelingscommissie (Safety Review Committee, SRC).

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek wordt als voltooid beschouwd wanneer alle patiënten ten minste 12 maanden follow-up van de overleving hebben gehad of hun toestemming hebben ingetrokken of zijn overleden of als de opdrachtgever het onderzoek stopzet. De maximale duur van het onderzoek bedraagt echter 3 jaar na de eerste behandeling van de laatste proefpersoon in het onderzoek.

Raadpleeg het schema van activiteiten in het protocol voor meer informatie.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor alle delen:

- Metastatische of niet-resectabele solide tumor.
- Histologische of cytologische documentatie van een solide tumor via een pathologieverslag.
- CLDN18.2-positief tumormonster gedefinieerd als matige tot sterke CLDN18.2-eiwitexpressie gedefinieerd als intermediaire (2+) tot sterke (3+) kleuringintensiteit in $\geq 50\%$ van de tumorcellen als beoordeeld door centraal onderzoek met behulp van een door de CLIA gevalideerde immunohistochemietest in in formaline gefixeerde, in paraffine ingebedde (FFPE) neoplastische weefsels. Nieuwe bipten en gearchiveerde bipten zijn toegestaan. Botbipten zijn niet toegestaan. Cytologiemonsters (met inbegrip van aspiraten met fijne naalden)

worden niet aanvaard voor CLDN18.2-onderzoek. Indien gearchiveerde weefselmonsters van verschillende tijdstippen beschikbaar zijn, verdient het meest recente monster de voorkeur. Patiënten met een lager expressieniveau of met CLDN18.2-negatieve kankers komen niet in aanmerking.

Onderzoeksdeel-specifieke inclusiecriteria:

- Voor deel 1A: Patiënten met solide tumoren waarvoor geen standaardtherapie beschikbaar is en die waarschijnlijk klinisch nut oplevert, of de patiënt is geen kandidaat voor een dergelijke beschikbare therapie. Patiënten moeten alle beschikbare standaardtherapieën hebben gekregen en vóór toelating ten minste eerstelijns-SOC heeft gefaald. Meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1. In aanmerking komende tumortypes zijn maagkanker, maag-slokdarmovergangscarcinoom (GEJ)- en adenocarcinoom van de slokdarm, pancreas-, galwegcarcinoom (cholangiocarcinoom en galblaaskanker) en mucineus ovariumcarcinoom. Daarnaast kunnen patiënten met specifieke tumoren (waaronder colorectaal carcinoom, niet-kleincellige longkanker, gastrisch subtype van endocervicaal adenocarcinoom) waarvoor wetenschappelijk bewijs bestaat dat het CLDN18.2 verhoogd zou kunnen zijn, worden getest op CLDN18.2-expressie.
- Voor deel 1B: Patiënten met gevorderd pancreasadenocarcinoom of cholangiocarcinoom die in aanmerking komen voor behandeling met nab-paclitaxel en gemcitabine. Meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1.
- Voor deel 2 (Uitbreiding):
 - * Cohort 1 - Pancreasadenocarcinoom: pancreasadenocarcinoom dat in aanmerking komt voor behandeling met nab-paclitaxel en gemcitabine. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1.
 - * Cohort 2 - Cholangiocarcinoom: cholangiocarcinoom dat in aanmerking komt voor behandeling met nab-paclitaxel en gemcitabine. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan ten minste één van de volgende exclusiecriteria voldoen, komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek:

- Radiotherapie, chemotherapie of moleculair gerichte middelen krijgen binnen 3 weken of 5 halfwaardetijden (naargelang welke periode het langst is) na het begin van het onderzoekbehandeling; immunotherapie / monoklonale antilichamen binnen 3 weken na het begin van de onderzoekbehandeling (met uitzondering van BNT141); nitroso-ureumverbindingen, antilichaam-geneesmiddelconjugaten of radioactieve isotopen binnen 6 weken na het begin van de onderzoekbehandeling. Palliatieve radiotherapie is toegestaan.
- Krijgt gelijktijdig systemische (orale of intraveneuze [i.v.]) steroïdentherapie > 10 mg prednison per dag of het equivalent daarvan voor een onderliggende aandoening. Vervangingstherapie (bijv. thyroxine, insuline, of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische

behandeling en is toegestaan.

- Zware operatie binnen 4 weken voor de eerste dosis BNT141.
- Eerdere behandeling met een op CLDN18.2 gericht mAb anders dan BNT141.
- Lopende of actieve infectie die i.v. behandeling vereist met een anti-infectiebehandeling die minder dan 2 weken voor de eerste dosis BNT141 is toegediend.
- Bijwerkingen van eerdere therapie of procedures voor een medische aandoening die niet hersteld zijn tot graad ≤ 1 van National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs (NCI-CTCAE) v.5, met uitzondering van anorexia, vermoeidheid, hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie en perifere neuropathie, die hersteld moeten zijn tot $\leq$ graad 2. Alopecia van elke graad is toegestaan.
- Huidige aanwijzingen voor nieuwe of groeiende hersen- of leptomeningeale metastasen tijdens de screening. Patiënten met bekende hersen- of leptomeningeale metastasen kunnen in aanmerking komen indien zij:
 - * Radiotherapie, een operatie of stereotactische operatie voor de hersenen of leptomeningeale metastasen hebben gekregen.
 - * Geen neurologische symptomen (met uitzondering van neuropatie van graad ≤ 2).
 - * Stabiele hersen- of leptomeningeale ziekte op de CT- of MRI-scan binnen 4 weken voor ondertekening van het toestemmingsformulier.
 - * Geen acute corticosteroïdentherapie of steroïdenafbouw ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 30-09-2023

Aantal proefpersonen: 58

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: BNT141
Generieke naam: Ribonucleic Acid

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2023
Soort: Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2022-001843-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04683939
CCMO	NL83022.000.23