

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

Synopsis

Etude de phase 3 randomisée comparant le JNJ-79635322 et un anticorps bispécifique anti-BCMAxCD3 chez des participants atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire qui ont reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures, notamment un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps anti-CD38.

IND : 161020

NUMÉRO DE L'ÉTUDE DANS L'UE : 2025-522007-18

Étude de phase 3 comparant le JNJ-79635322 et un anticorps bispécifique anti-BCMA x CD3 chez des participants atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR).

Le JNJ-79635322 (BCMA x GPRC5D x CD3) est un nouvel anticorps trispécifique de type IgG1 ciblant le récepteur des lymphocytes T (portion CD3) avec 1 bras de liaison et 2 domaines de liaison aux antigènes cibles des plasmocytes clonaux (BCMA et GPRC5D).

OBJECTIFS

L'objectif principal est de comparer l'efficacité du JNJ-79635322 à un anticorps bispécifique anti-BCMA x CD3, sur la base du double critère de jugement principal de taux de survie globale (ORR : Overall Response Rate) et de survie sans progression (PFS : Progression Free Survival), chez des participants atteints d'un MMRR ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures, dont un IP, un IMiD et un anticorps anti-CD38. Les objectifs secondaires évaluent des critères de jugement supplémentaires d'efficacité et de sécurité.

MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Les principaux aspects de la méthodologie de l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Modèle d'étude :	À groupes parallèles, 2 bras
Témoin :	Comparateur actif, teclistamab
Méthode d'affectation au traitement à l'étude :	Randomisation
Mise en insu :	Ouverte
Type et âge de la population :	Adultes $\geq$ 18 ans
Diagnostic ou pathologie dans la population :	MMRR et avoir reçu $\geq$ 3 lignes de traitement antérieures, dont un IP, un IMiD et un anticorps anti-CD38.
Distribution des centres :	Multicentrique
Nombre de participants	400

La fin de l'étude, ou l'accomplissement de l'étude, correspond à la dernière visite du dernier participant de l'étude.

Un comité indépendant de surveillance et de suivi des données (IDMC) mandaté pour cette étude sera chargé d'examiner périodiquement les données de sécurité cumulées, ainsi que les données d'efficacité dans les analyses intermédiaires spécifiées au préalable.

La phase d'extension à long terme commencera une fois que le promoteur en aura informé le centre.

GROUPES DE TRAITEMENT ET DURÉE DE L'ÉTUDE

L'étude comportera une phase de sélection, une phase de traitement et une phase de suivi. La phase de sélection se déroulera sur 28 jours au maximum avant la randomisation. La phase de traitement s'étendra de l'instauration du traitement (comprenant les doses progressives) jusqu'à l'arrêt du traitement à l'étude, date à laquelle la phase de suivi (avant ou après la progression de la maladie) commencera. La

phase de suivi se poursuivra jusqu'à la survenue du décès, du retrait du consentement, de la perte de contact avec le participant ou de la fin de l'étude, selon la première de ces éventualités.

Les participants randomisés dans le Bras A recevront une CCI [REDACTED] de JNJ-79635322 [REDACTED] jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité intolérable.

Les participants randomisés dans le Bras B recevront le médicament comparateur (teclistamab) jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité intolérable. Le traitement commencera par des doses progressives de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg avant la première dose de traitement, administrée sous la forme d'une injection par voie SC hebdomadaire de 1,5 mg/kg. Chez les participants présentant une réponse complète ou mieux sur une durée d'au moins 6 mois, une réduction de la fréquence d'administration à 1,5 mg/kg par voie SC toutes les 2 semaines pourra être envisagée.

Avant chaque dose, le participant fera l'objet d'évaluations visant à détecter d'éventuelles toxicités, ainsi que des changements cliniquement significatifs qui pourraient s'être produits dans les résultats des analyses biologiques ou de l'état physique général.

ÉVALUATIONS

Les principales évaluations de l'efficacité incluront les dosages de la protéine M, l'examen de la moelle osseuse et les évaluations des lésions ostéolytiques et des plasmocytomes des tissus mous. Les évaluations de l'efficacité seront réalisées selon les critères de réponse IMWG, en utilisant les données issues du sérum, de l'urine, de la moelle osseuse et des examens d'imagerie. Les réponses ou la progression seront évaluées par un comité de surveillance indépendant (IRC : Independent Review Committee), par le médecin de l'étude et par l'utilisation d'un algorithme informatisé validé. Il sera également évalué la maladie résiduelle (MRD : Minimal Residual Disease) négative globale, à 9 mois et maintenue, la PFS2, la survie globale (OS : Overall Survival) et le temps jusqu'à la prochaine thérapie (TTNT : Time To Next Line of Therapy). La qualité de vie liée à la santé (HRQoL : Health-Related Quality of life), les symptômes, la fonction physique du participant et la tolérance seront mesurés à l'aide de questionnaires PRO (Patient-reported Outcomes). Des échantillons de sang seront prélevés pour caractériser la pharmacocinétique (PK) et l'immunogénicité du JNJ-79635322.

La sécurité du traitement à l'étude sera évaluée par la surveillance des événements indésirables (EI), les cancers primaires secondaires (SPM : Secondary Primary Malignancies), les analyses biologiques, les mesures des paramètres vitaux, les résultats des examens physiques et le score de l'indice de performance ECOG. La gravité des EI sera évaluée en utilisant la version 6.0 de la terminologie NCI-CTCAE, à l'exception de la classification des Syndromes de Libération des Cytokines (SLC) et des Syndromes de Neurotoxicité associée aux Cellules Effectrices du système Immunitaire (ICANS), qui sera évaluée sur la base des recommandations de l'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy). La prise concomitante de médicaments sera consignée.

MÉTHODES STATISTIQUES

L'étude aura deux critères de jugement principaux, à savoir la PFS et l'ORR. La taille de l'échantillon repose sur l'hypothèse selon laquelle le JNJ-79635322 réduira le risque de progression de la maladie ou de décès de 35 % (c.-à-d. HR de 0,65) par rapport au teclistamab. Sur la base d'un test du log-rank avec un alpha unilatéral de 0,02, un total de 231 événements sera nécessaire pour obtenir une puissance cumulée d'environ 88 %. L'analyse pour la détermination de l'ORR sera effectuée 4 mois après la randomisation du dernier participant. Avec 400 participants, il y aura une puissance d'environ 98 % pour détecter une différence de 20 %, avec un alpha unilatéral de 0,005.