

SYNOPSIS

EUCT N°	2023-510558-18-00	Date - Version	1.6 du 19/06/2025
Titre	Essai de phase II, randomisé, évaluant le traitement d'induction par l'anti PD1 Pucotenlimab et l'EGFR-ADC MRG003 ou l'induction par l'EGFR-ADC MRG003 seul, suivi par une radiochimiothérapie dans les cancers épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou.		
Type d'étude	Phase II		
Rationnel	- La majorité des cancers épidermoïdes de la tête et du cou nouvellement diagnostiqués sont à un stade localement avancé de la maladie. Malgré un traitement par chirurgie et/ou radiochimiothérapie, plus de la moitié des patients connaîtront une rechute. - Une des façons pour tenter de rendre plus efficace le traitement des cancers épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés (CETEC-LA) est de débiter la séquence de traitement par une chimiothérapie d'induction. Bien que celle-ci soit standardisée dans les carcinomes nasopharyngés localement avancés, son indication n'a pas été confirmée dans les CETEC-LA, en raison d'une toxicité sévère du schéma TPF (docetaxel, cisplatine, 5FU). L'étude GORTEC 2007-02 a montré que 6.6% des patients étaient décédés pendant ou dans les 30 jours suivants la chimiothérapie d'induction par TPF. - Cependant, il a été démontré que la chimiothérapie d'induction améliore le contrôle à distance lorsqu'elle est utilisée avant une radiochimiothérapie (RTCT) concomittante et permet potentiellement de diminuer la dose de radiothérapie (RT) chez les patients bons répondeurs dans le but d'en réduire les toxicités. - Le pembrolizumab (inhibiteur de point de contrôle immunitaire, ICI) seul ou associé à une chimiothérapie, prolonge la survie par rapport au cetuximab et à la chimiothérapie chez les patients porteurs d'un CETEC-LA CPS$\geq$ 1, en rechute ou métastatique. L'induction par pembrolizumab ou nivolumab plus chimiothérapie suivie d'une résection, avec ou sans traitement adjuvant par anti-PD1 a significativement amélioré la SSE (survie sans événements) dans le cancer du poumon non à petites cellules, à un stade précoce, tandis que dans le mélanome la SSE était significativement plus longue parmi les patients ayant reçu du pembrolizumab avant et après chirurgie que parmi ceux ayant reçu du pembrolizumab uniquement en adjuvant. - Malgré des résultats positifs confirmés pour les cancers du poumon résécables et dans le mélanome, l'utilisation concomittante d'anti PD(L)1 à la RT n'a pas montré de bénéfice clair dans les CETEC-LA: aucun bénéfice de pembrolizumab-RT par rapport à cetuximab-RT dans l'essai randomisé PembroRad, tandis que le pembrolizumab en concomitance ou en adjuvant n'a montré aucun bénéfice significatif lorsqu'il est ajouté à la RTCT dans l'essai de phase III Keynote-412. Dans l'essai JAVELIN, l'ajout de l'anti PD-L1 à une RTCT à base de platine a semblé aggravé les résultats des patients CETEC-LA du bras expérimental. - Dans l'essai de phase III GORTEC 2017-01 REACH, l'ajout de l'anti PD-L1 à l'anti EGFR cetuximab, associé à la RT améliore la survie sans progression (HR=0,8, p=0.05) par rapport au cetuximab-RT seul et améliore nettement l'apparition de métastases à distance (HR=0.36, p<0.001). - Plusieurs essais de phase II ont montré une bonne réponse pathologique (20% à 40%) après un ou deux cycles d'ICI (pembrolizumab, nivolumab et durvalumab, etc.) avant la chirurgie sur les CETEC résécables avec une réponse pathologique majeure (6% à 14%). - Cependant, dans l'essai randomisé de phase II Unicancer, ImmuneBoost-HPV, il a été observé seulement 5% de réponse objective après 2 cycles de nivolumab dans le cancer de l'oropharynx HPV+ non réséqué/non résécable. Il pourrait également y avoir certaines progressions de la maladie, environ 7%, après 2 cycles d'ICI (pembrolizumab, durvalumab +/-tremelimumab) avant chirurgie et 12% de progression après 2 cycles de nivolumab avant RTCT chez les patients CETEC (réponse objective de 95% pour tous les patients traités avec une induction par nivolumab sans progression à 3 mois après RCT et PFS à 1 an 94.4%) quel que soit le statut PD-L1, en particulier chez les patients avec CPS<20. - Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est exprimé dans la majorité des CETEC et sa surexpression est associée à un mauvais pronostic. Les anticorps médicaments conjugués (« Antibody Drug Conjugate », ADC) constituent une nouvelle classe émergente de traitements anti cancéreux qui combinent plusieurs mécanismes d'actions pour améliorer l'efficacité et réduire la fréquence et la gravité des effets indésirables. MRG003 est un nouvel ADC composé d'un anticorps monoclonal IgG1 anti EGFR humanisé conjugué à un agent inhibiteur des microtubules, la monomethyl auristatin E (MMAE) via le linker valine-citrulline.		

	- Les données pré-cliniques ont montré que le MMAE augmente l'immunogénicité tumorale en induisant la mort cellulaire, la présentation de l'antigène et l'infiltration tumorale. L'enfortumab vedotin (EV) comprend un anticorps monoclonal entièrement humanisé spécifique de la nectine-4 et de la MMAE. Dans l'étude de phase III EV-103, des patients atteints d'un carcinome urothelial localement avancé ou métastatique histologiquement documentés et jugés inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine, ont reçu l'EV en monothérapie ou en association avec le pembrolizumab. L'association EV + pembrolizumab a montré un taux de réponse objective clinique élevé (64.5% contre 45.2) en première intention. L'essai EV-103 a montré que les ADCs associés aux inhibiteurs de PD-1 pourraient améliorer l'activité antitumorale. - Par ailleurs, plusieurs données précliniques et cliniques montrent une synergie du ciblage concomitant de l'EGFR et du PD1 dans les CETEC en rechute ou métastatiques (taux de réponse objective allant de 37 à 64%). - Le pucotenlimab (également nommé HX008) est un anti PD-1 qui a été approuvé en Chine pour le traitement de seconde ligne du mélanome et des tumeurs solides à forte instabilité des microsatellites/déficiência de réparation des mésappariements. - L'EGFR-ADC MRG003 a montré une bonne réponse tumorale et une bonne tolérance chez les patients porteurs d'un CETEC en rechute ou métastatiques n'ayant pas répondu aux traitements standards. Un essai de phase I/II sur l'association de l'anti PD-1 Pucotenlimab et de MRG003 est actuellement en cours (NCT05688605) et les données préliminaires ont montré que MRG003 (2mg/kg et 2.3mg/kg) peut être associé en toute sécurité au Pucotenlimab (3mg/kg), au rythme de toutes les 3 semaines, avec une efficacité antitumorale encourageante. - Cette étude vise à évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement d'induction associant l'anti-PD-1 Pucotenlimab (également avec phase adjuvante) et EGFR-ADC MRG003 versus EGFR-ADC MRG003 seul suivi d'une RTCT dans les CETEC-LA. En résumé, l'utilisation de l'EGFR-ADC dans les CETEC-LA est largement justifiée, car la majorité de ces cancers expriment l'EGFR à un niveau élevé, alors que la chimiothérapie d'induction est généralement efficace dans ce type de cancer mais difficile à réaliser en raison de sa toxicité. L'EGFR-ADC pourrait être au moins aussi efficace et moins toxique que la chimiothérapie standard. Le ciblage PD-1/PD-L1 a montré certains signes d'activités anti-tumorales lors d'essais randomisés récents à grande échelle et des résultats prometteurs ont été obtenus avec l'inhibition de l'induction de PD-1 avant la chirurgie dans les CETEC-LA, ainsi qu'un bénéfice majeur observé avec l'induction de PD-1 dans d'autres types de cancer (mélanome et poumon). Cela suggère que l'EGFR-ADC seul ou la combinaison de l'inhibition de l'EGFR-ADC et de PD-1 pourraient induire une réponse tumorale majeure dans les CETEC-LA lorsqu'il est utilisé avant le traitement standard par RTCT. Cela pourrait à son tour avoir un impact sur le devenir de ces patients pour lesquels il existe un besoin clinique majeur non satisfait d'améliorer la survie sans progression et la survie globale qui restent généralement inférieures à 50 % à 5 ans.
Objectifs de l'étude	Objectif Principal : - Evaluer le taux de réponse complète (RC) 12 semaines après la fin de la radio-chimiothérapie, chez les patients CETEC-LA, traités avec une induction par EGFR-ADC MRG003 et un anti PD-1 Pucotenlimab ou traités par une induction par EGFR-ADC MRG003 seul, en utilisant le design Fleming en une étape. Objectifs secondaires: - Evaluer le meilleur taux de réponse objective (ORR) à la fin de la phase d'induction par EGFR-ADC MRG003 + anti PD-1 Pucotenlimab ou EGFR-ADC MRG003 seul (21 ± 7 jours après J1 du dernier cycle de traitement d'induction). - Évaluer la qualité de vie dans les 2 bras de traitement - Evaluer la survie sans progression (SSP) dans les 2 bras de traitement - Evaluer la survie sans événement (SSE) dans les 2 bras de traitement - Evaluer la survie globale dans les 2 bras de traitement, incluant le taux de survie à 24 et 36 mois (SG) - Evaluer la compliance au traitement dans les 2 bras de traitement - Evaluer les événements indésirables entre les 2 bras (NCI-CTCAE v5) Si l'analyse séparée des deux bras de traitement concluent en faveur des nouveaux traitements, les objectifs comparatifs suivants sont prévus : comparaison de la RC à 12 semaines, de l'ORR après

	induction, de la SSP, de la SG, comparaison des taux de patients avec au moins un TRAE de grade 3 ou plus. Objectifs exploratoires: • Si l'analyse séparée des 2 bras de traitement ne concluent pas en faveur des nouveaux traitements, la « différence » entre les 2 bras (utilisation d'HR ou OR) avec leur intervalle de confiance sera évalué pour les différents critères d'évaluation. • Evaluer le taux de patients ayant débuté la maintenance et sa durée dans le bras avec Pucotenlimab • Evaluer la progression loco-régionale et métastatique à distancedans les 2 bras • Etudier la variation de la réponse objective après induction selon les biomarqueurs sanguins/tumoraux (p16 par IHC, expression PD-L1 CPS, infiltration tumorale lymphocytes T CD8+) • Estimer le profil pharmacocinétique du MRG003, anticorps total et MMAE sur 15 sujets durant la phase d'induction (bras B)
Critères d'évaluation	Critère principal : Taux de réponse complète évalué à la fois cliniquement et par imagerie 12 semaines après la fin de la radio-chimiothérapie Critères secondaires : • Meilleur taux de réponse objective (ORR) évalué par les investigateurs à l'aide d'une imagerie de la tête et du cou selon les critères RECIST version 1.1 à la fin de la phase d'induction par EGFR-ADC MRG003 + anti-PD-1 Pucotenlimab ou par EGFR-ADC seul (21 ± 7 jours après le jour 1 du dernier cycle de traitement d'induction). La réponse objective (ORR) inclut la réponse complète et la réponse partielle. L'ORR sera le premier critère d'évaluation secondaire clé. • La qualité de vie à l'aide du questionnaire EORTC Core 30 (EORTC QLQ-C30) et du module spécifique à la tête et au cou EORTC QLQ-H&N35 sera un critère d'évaluation secondaire clé. • Survie sans progression (SSP) définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première progression (progression locorégionale/métastatique après induction, RTCT ou traitement adjuvant) ou le décès (quelle que soit la cause), ou la date de dernier suivi pour les patients n'ayant pas progressé ou n'étant pas décédé. • Survie sans évènement (SSE) définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le premier des évènements suivants : progression locorégionale ou métastatique après la fin de RTCT ou échec à recevoir la RTCT ; ou décès (quelle que soit la cause) ou la date de dernier suivi pour les patients n'ayant pas eu l'un de ces évènements. • Survie globale (SG) définie comme étant le temps entre la randomisation et le décès, quelle que soit la cause ou la date de dernier suivi pour les patients en vie. • Compliance au traitement : ○ Pour la radiothérapie : dose totale à la tumeur, nombre total de fractions et la durée totale seront reportés ○ Pour l'anti PD-1, l'EGFR-ADC et le cisplatine, seront reportés : nombre de cycles/injections, dose totale, durée totale du traitement et son intensité de dose ainsi que son intensité de dose relative (ratio de la dose reçue par rapport à la dose totale prévue). ○ Quel que soit le traitement, les interruptions de traitement, les réductions de dose et les arrêts de traitement seront reportées ainsi que leurs raisons. • Incidence et gravité des évènements indésirables, évènements indésirables graves et anomalies de laboratoire (selon les critères de terminologie commune des évènements indésirables du NCI-CTCAE v5.0) depuis la randomisation et jusqu'à un mois après la dernière dose de traitement adjuvant. Critères exploratoires : • Taux de patients qui ont commencé la maintenance et sa durée dans le bras avec Pucotenlimab • Taux cumulatif de progression locorégionale, défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la première progression locorégionale documentée (même définition de progression locorégionale que dans la SSP). • Taux cumulatif de métastases à distance, défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la première progression à distance évaluée par imagerie et/ou biopsie si nécessaire. • Biomarqueurs à corrélérer avec le taux de réponse objective (par exemple, p16 par IHC, expression PD-L1 CPS (<1, >=1 ou >=20), macrophages, lymphocytes T CD8+ infiltrant la tumeur). • Profil pharmacocinétique de MRG003, anticorps totaux et MMAE

Critères d'inclusion	1. Consentement éclairé signé 2. Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans 3. Score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1. (PS) 4. Patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, histologiquement prouvé, non préalablement traité et éligible au traitement par radiochimiothérapie : • Stade III, IVa ou IVb pour cavité orale, hypopharynx, larynx, oropharynx (p16-) (selon American Joint Committee on Cancer [AJCC]/TNM Staging System, 8th Ed.) OU • Quelle que soit la consommation de tabac et si carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16+ (surexprimé par immunohistochimie) : T3-T4/N1-N3 OU • Si consommation de tabac ≥ 20PA et carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16+ : T1-T2 / N1-N3 ou T3-T4/N0 5. Pour les patients présentant un carcinome épidermoïde de l'oropharynx, disponibilité du rapport pathologique de détermination du statut HPV (préférentiellement par expression de p16) 6. Evaluation tumorale par scanner (CT scan) de la tête et du cou, ou par IRM et basée sur les critères RECIST1.1 7. Patients éligibles à un traitement par cisplatine 8. Pas de perte auditive à l'évaluation clinique ou perte auditive $\leq$ grade 2 (selon NCI-CTCAE v5.0) 9. Neuropathie périphérique $<$ grade 2 (selon NCI-CTCAE v5.0) 10. Les valeurs de laboratoire du screening doivent répondre aux critères suivants et doivent être obtenues dans les 14 jours précédant la randomisation : a. Neutrophiles polynucléaires $> 1,5 \times 10^9/L$ b. Plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ c. Hémoglobininémie $> 9,0$ g/mL d. ALAT/ASAT $< 3 \times$ ULN e. Bilirubine totale $< 1,5 \times$ ULN (sauf syndrome de Gilbert : < 3 mg/dL) f. Clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min/1.73m² (CKD-EPI) 11. Disponibilité d'un échantillon tumoral fixé au formol et inclus en paraffine pour détection PD-L1 et expression de la protéine EGFR. 12. Aucun traitement antitumoral préalable pour cancer de la tête et du cou, par chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie ou chirurgie. 13. Patients ne présentant pas de contre-indications à l'anti-PD-1 Pucotenlimab ou à l'EGFR-ADC MRG003 14. Femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif lors du contrôle d'éligibilité et ne doivent pas allaiter. Le test de grossesse doit être effectué dans les 72 heures précédant la randomisation. 15. Hommes et femmes (en âge de procréer) sexuellement actifs doivent accepter d'utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces depuis la signature de l'ICF jusqu'à au moins 6 mois après la fin du traitement (si le dernier traitement reçu est MRG003 ou pucotenlimab) ou 7 mois après la fin de traitement (si le dernier traitement reçu est le cisplatine). 16. Patients disposant d'une couverture d'assurance sociale.
Critères de non inclusion	1. Tumeur primitive du nasopharynx, des sinus paranasaux, de la cavité nasale, des glandes salivaires, de la thyroïde ou de la glande parathyroïde, de la peau ou carcinome épidermoïde de primitif inconnu ou cancer non épidermoïde (ex mélanome muqueux) 2. Maladie métastatique (stade IVc selon AJCC/TNM, 8th Ed.) 3. Patients ayant reçu une thérapie précédente par anti-PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CD137 ou anticorps anti-CTLA-4 (ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement les voies de co-stimulation ou de point de contrôle des lymphocytes T) 4. Traitement pour une autre pathologie avec un produit ou un dispositif médical expérimental dans les 4 semaines de la première dose du traitement à l'étude. 5. Antécédents de tumeur maligne au cours des 3 années précédentes, à l'exception des cancers de la peau non-mélanomes complètement réséqués en dehors de la région de la tête et du cou ou des cancers du sein de stade I complètement réséqués, ou des carcinomes in situ non musculaires invasifs de la vessie, du col de l'utérus, de l'utérus et/ou de la prostate (Gleason6) complètement réséqués ou carcinome épidermoïde T1a de l'œsophage ou du rectum/anus.

	6. Patients atteints d'une maladie cardiovasculaire cliniquement significative (i.e, active) : accident vasculaire cérébral (< 6 mois avant l'inclusion), infarctus du myocarde (< 6 mois avant l'inclusion), angor instable, insuffisance cardiaque congestive (≥ Classification de la New York Heart Association Classe II), ou arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement médicamenteux, ou connaissance d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite et persistante <50% 7. Patients avec test positif pur le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) ou syndrome d'immunodéficience acquise connu (SIDA) 8. Patients avec test positif pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBV) ou acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN du VHC) indiquant une infection active ou chronique. Présence d'une autre pathologie hépatique, incluant les maladies hépatiques auto-immunes chroniques, la cirrhose biliaire ou la cholangite sclérosante. 9. Autres infections actives (virales et/ou bactériennes et/ou mycotiques) nécessitant un traitement systémique le jour précédent la randomisation. 10. Vaccins vivants atténués dans les 4 semaines précédant la première administration du traitement à l'étude. L'utilisation du vaccin inactivé contre la grippe saisonnière ou d'un vaccin COVID-19 approuvé ne contenant pas de virus vivants sont autorisés. 11. Perte de poids > 10% durant les 4 semaines précédants la randomisation (sauf si des mesures adéquates sont mises en place pour assurer un support nutritionnel) 12. Saignement gastro-intestinal actif, ou tout autre saignement non contrôlé nécessitant plus de 2 transfusions sanguines ou 4 culots globulaires dans les 4 semaines précédant la randomisation. 13. Condition médicale connue ou sous-jacente (ex : condition médicale associée à une diarrhée ou diverticulite aiguë), qui selon l'investigateur, rendrait l'administration du traitement à l'étude dangereuse pour le patient ou rendrait plus difficile l'interprétation des toxicités ou la détermination des évènements indésirables. 14. Maladie inflammatoire active non contrôlée (incluant polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, syndrome de Sjögren, psoriasis sévère étendu and autre maladie autoimmune) nécessitant un traitement par anti-TNF. Les sujets atteints de vitiligo, de diabète de type I, d'hypothyroïdie résiduelle due à une maladie auto-immune nécessitant uniquement un remplacement hormonal, un psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique ou des conditions qui ne devraient pas se reproduire en l'absence de déclencheur externe sont éligibles. 15. Patients présentant une affection nécessitant une administration systémique chronique de corticostéroïdes (> 10 mg d'équivalents prednisone par jour) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours avant la première administration du médicament à l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les doses de remplacement surrénalien > 10 mg par jour d'équivalents prednisone sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active. 16. Antécédents de convulsions incontrôlées, de troubles du système nerveux central ou de handicap psychiatrique jugé par l'investigateur comme cliniquement significatif, excluant le consentement éclairé ou interférant avec la compliance. 17. Maladie(s) concomitante(s) grave(s), y compris des troubles psychiatriques qui limiteraient le respect des exigences de l'étude 18. Antécédents de greffe d'organe, y compris greffe de cellules souches périphériques allogéniques ou de moelle osseuse. Les patients ayant reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (HSTC) il y a ≥ 5 ans et ayant une fonction médullaire normale (non dépendante des transfusions) pourraient être inclus 19. Patient sous tutelle, curatelle ou privé de liberté
Sécurité (Ratio benefice/ risque)	MRG003 est un anticorps médicament conjugué (ADC) composé d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) conjugué à une puissante molécule cytotoxique MMAE via un linkeur valine-citruline. MRG003 cible le même récepteur que le cetuximab. Ainsi la toxicité liée à la cible de l'EGFR pendant le traitement par cetuximab peut être utilisée comme référence pour la surveillance clinique des effets secondaires du MRG003. Cependant, en raison du mécanisme d'action différent et de la dose proposée plus faible de MRG003 par rapport au cetuximab, MRG003 pourrait présenter une toxicité réduite. De plus, la petite molécule du MRG003 est le MMAE, qui est la même que le brentuximab vedotin commercialisé. CCI _____ _____ _____ _____ _____

Le pucotenlimab (HX008) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti PD-1. Pucotenlimab a été approuvé sous condition en Chine par la China Food & Drug Administration en traitement de 2nde ligne du mélanome et des tumeurs solides à forte instabilité des microsatellites/déficience de réparation des masapariements. Le profil de sécurité du pucotenlimab est similaire à celui des autres anticorps anti PD-1/PD-L1.

Les données issues des études cliniques indiquent que les deux traitements, Pucotenlimab et MRG003, utilisées dans cette étude ont démontré leur efficacité en tant qu'agent unique dans le traitement et le contrôle des tumeurs. Néanmoins, MRG003 n'est pas commercialisé et des données de sécurité limitées sont jusqu'à présent disponibles dans la population de patients SCCHN.

Récemment, il a été émis l'hypothèse que la combinaison de médicaments immuno-oncologiques avec des ADC pourrait améliorer les réponses antitumorales et entraîner un bénéfice clinique

L'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de MRG003 en association avec le pucotenlimab sont en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude de phase I/II d'escalade de dose et d'expansion de dose chez des patients atteints de tumeurs solides avancées ou métastatiques EGFR-positives (y compris une cohorte SCCHN) (NCT05688605). Au 30 janvier 2024, la phase I (incluant un patient SCCHN) est terminée et la phase II d'expansion est en cours. Au total, 13 patients précédemment traités, dont SCCHN, ont été recrutés et traités dans la phase I d'escalade de dose. Trois niveaux de dose de MRG003 ont été évalués, au rythme de toutes les 3 semaines : 1,5 mg/kg (n=4), 2,0 mg/kg (n=3) et 2,3 mg/kg (n=6). Des DLT ont été ressenties par 1 participant sur 6 dans CCI

Au 30 janvier 2024, le profil toxicité/innocuité observé dans l'étude de phase I/II de l'association MRG003 et Pucotenlimab était bon dans tous les groupes de dose dans une population au pronostic particulièrement mauvais. La plupart des évènements indésirables apparus durant la phase de traitement étaient de grade 1-2 (20/33 : 60,6 %) ; des grades ≥3 ont été rapportés chez 4/33 patients (12,1 %). Aucun décès lié aux médicaments à l'étude n'a été signalé.

CCI

En conclusion, les données disponibles ont montré que MRG003 CCI peut être associé en toute sécurité avec le pucotenlimab CCI selon un schéma toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou intolérance pour les patients préalablement traités au stade avancé et métastatique.

Dans cette étude, nous supposons qu'un maximum de 3 cycles de MRG003 (2,3 mg/kg) en association avec une dose fixe de pucotenlimab (200 mg) selon un calendrier toutes les 3 semaines pourraient être mieux tolérés chez les patients non traités auparavant, atteints de SCCHN localement avancé. L'efficacité préliminaire observée chez cette population de patients atteints de cancers avancés et métastatiques était encourageante. Néanmoins, le profil de sécurité du MRG003 en association avec le pucotenlimab est inconnu dans la population de patients (LA-SCCHN aptes à une chimio-radiothérapie concomitante) étudiée dans cet essai.

Pour garantir la sécurité et l'intérêt des patients, le promoteur surveillera donc étroitement le profil de sécurité des traitements afin de détecter les nouveaux risques de sécurité émergents ou l'augmentation de la fréquence ou de la gravité des risques connus.

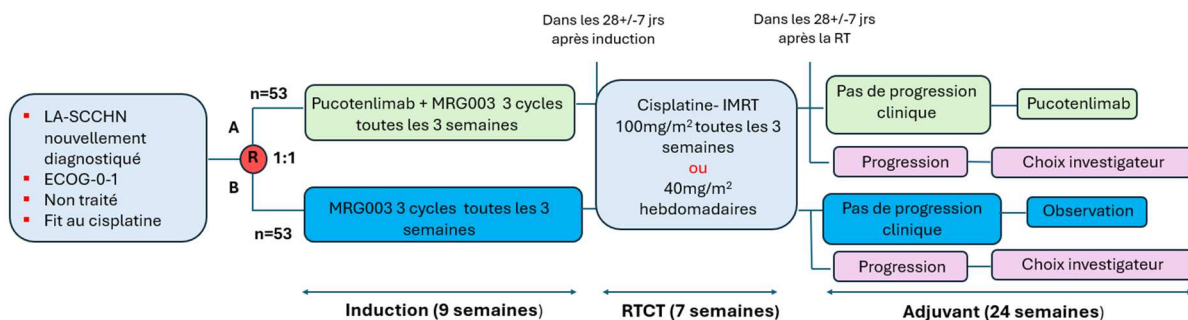
Pour atténuer les risques identifiés et potentiels liés aux traitements de l'étude, des évaluations régulières incluent, sans s'y limiter, les troubles cutanés, les signes/symptômes endocrinologiques, neurologiques, respiratoires et gastro-intestinaux et la fonction rénale. Les valeurs de laboratoire seront surveillées pour permettre une détection précoce et le traitement de tout signe de toxicité hématologique ainsi que des anomalies de la fonction hépatique.

Une analyse intermédiaire de sécurité/efficacité (voir section 8.4) sera effectuée après l'inclusion des 20 premiers patients dans le bras A (MRG003 en association avec pucotenlimab) pour permettre un éventuel arrêt précoce ou une modification du design de l'essai (la dose de MRG003 pourrait être réduite). En particulier, le pourcentage de patients présentant une progression loco-régionale conduisant à un traitement palliatif ou une progression métastatique et le pourcentage de toxicités de grade ≥ 4 seront évalués.

Tout décès lié au traitement sera rapidement signalé au Comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (IDSMC) ainsi que les résultats de l'analyse intermédiaire de sécurité/efficacité. L'IDSMC conseillera le promoteur sur un éventuel arrêt anticipé ou une modification substantielle de l'essai.

	Des informations plus détaillées sur les bénéfices et les risques connus et attendus et les événements indésirables raisonnablement attendus de l'anti-PD-1 pucotenlimab (HX008) et de l'EGFR ADC MRGR003 peuvent être trouvées dans les versions les plus récentes des brochures investigateurs respectives.
Résumé	Cette étude est une étude de phase II multicentrique, non-comparative, randomisée recrutant 106 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé. Cette étude est conçue pour évaluer le taux de réponse complète (RC) (disparition de la tumeur cliniquement et par imagerie), 12 semaines après la fin de la radio-chimiothérapie, chez les patients recevant soit un traitement d'induction par anti-PD1 pucotenlimab et EGFR-ADC MRG003 soit un traitement par EGFR-ADC MRG003 seul avant la radiochimiothérapie.
Traitements de l'étude	Bras A : <u>Phase d'induction :</u> * Pucotenlimab (anti PD-1) CCI et MRG003 (EGFR-ADC) CCI toutes les 3 semaines (cycles de 21 jours) pour un total de 3 cycles. <u>Radiochimiothérapie :</u> à débiter 28 jours +/-7 jrs après le J1 du 3^{ème} cycle d'induction *Cisplatine : 100mg/m² toutes les 3 semaines ou 40mg/m² hebdomadaires pour une durée de 7 semaines *IMRT : 69,96Gy en 33 fractions sur 7 semaines <u>Traitement Adjuvant :</u> à débiter dans les 28 jours +/-7 de la fin de radiothérapie, uniquement en absence de progression tumorale) *Pucotenlimab(anti PD-1) : CCI toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) pour un total de 8 cycles. Bras B : <u>Phase d'induction:</u> *MRG003 (EGFR-ADC) CCI toutes les 3 semaines (cycles de 21 jours) pour un total de 3 cycles. <u>Radio-chimiothérapie :</u> à débiter 28 jours +/-7 jrs après le J1 du 3^{ème} cycle d'induction *Cisplatine : 100mg/m² toutes les 3 semaines ou 40mg/m² hebdomadaires pour une durée de 7 semaines *IMRT : 69,96Gy en 33 fractions sur 7 semaines Randomisation : Une randomisation 1:1 avec minimisation sera effectuée. Les facteurs de stratifications sont les suivants : - OPSCC p16+ vs OPSCC p16- et non OPSCC - N0-2 vs N3
Centres	20 centres en France devraient participer à cet essai.

Design de l'essai



L'essai se divise en 3 périodes de traitement :

- Traitement d'induction (9 semaines). Les patients répondant à l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion seront randomisés et recevront soit 3 cycles d'EGFR-ADC MRG003 en combinaison de l'anti PD-1 Pucotenlimab(bras A) soit 3 cycles d'EGFR-ADC MRG003 seul (bras B).
- Radiochimiothérapie concomitante (7 semaines) : La radiochimiothérapie commencera dans les 28 jours +/-7 jours après le J1 du dernier cycle d'EGFR-ADC MRG003.
- Traitement adjuvant (24 semaines) : Dans le bras A, si à l'évaluation clinique, la maladie est stable, en réponse partielle ou complète alors les patients recevront le traitement adjuvant par l'anti PD-1 HPucotenlimab dans les 28±/7 jours de la fin de la radiothérapie. Si la maladie est cliniquement progressive et que cette progression est confirmée par l'imagerie, alors les patients ne recevront pas le traitement adjuvant à l'étude et recevront le meilleur choix de traitement selon l'investigateur. Dans le bras B, après la radiochimiothérapie, les patients continueront d'être suivis dans le cadre du protocole. Si la maladie est cliniquement progressive et que cette progression est confirmée par l'imagerie, alors les patients recevront le meilleur choix de traitement selon l'investigateur.
- La réponse objective sera évaluée à 21±/7 jours après le J1 du dernier cycle du traitement d'induction (dans les 2 bras) et avant le début de la radiothérapie.

Statistiques

CCI

Analyse intermédiaire :
Sécurité :

	Une analyse de sécurité sera réalisée, notamment sur le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement (TRAE) de grade ≥ 4 (les anomalies biologiques non cliniquement significatives, telles qu'une lymphopénie de grade 4, ne seront pas prises en compte). Une fois que le 10e patient du bras A aura reçu son premier cycle, cette analyse de sécurité sera réalisée et rapportée à l'IDMC. Le recrutement sera suspendu pour cette analyse, sauf en cas de survenue d'un seul TRAE de grade 4 au maximum et d'absence de TRAE de grade 5. Le pourcentage de TRAE de grade ≥ 4 (les résultats de laboratoire anormaux non cliniquement significatifs tels qu'une lymphopénie de grade 4 ne seront pas pris en compte) pendant la période de traitement d'induction par Pucotenlimab et MRG003 jusqu'à la veille de la CRT, sera évalué après l'inclusion des 20 premiers patients ayant reçu 3 cycles (ou moins en cas d'arrêt pour toxicité ou progression) dans le bras A. Avec une hypothèse nulle d'un taux de 12 % et un intervalle de confiance de 80 % utilisé, si 5 patients ou plus avec au moins un TRAE de grade 4/5 sont observés parmi les 20 premiers patients du bras A, il sera conclu que le taux de TRAE est supérieur à 12 % (IC à 80 % de 5/20 = 15 %, 12,7-41,5 %). Cela entraînera la suspension des inclusions et la réalisation d'une revue des données de tolérance par l'IDSMC qui pourra envisager un arrêt ou une modification anticipée de l'essai (comme une réduction potentielle de la dose de MRG003). Les décès liés au traitement seront étroitement monitorés. Comme indiqué dans l'étude GORTEC 2007-02, 6,6 % des patients sont décédés pendant ou dans les 30 jours suivant la chimiothérapie d'induction TPF. Dès le premier décès survenant dans l'un des deux bras, la cause du décès sera surveillée par un Comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (IDSMC). En cas de décès lié au traitement, les inclusions seront immédiatement suspendus et une évaluation de la tolérance des traitements sera réalisée par l'IDSMC. L'arrêt prématuré ou la modification du protocole devra être discuté. De plus, le Comité de pilotage sera chargé d'examiner tous les décès, non liés à la progression de la maladie et survenus entre le début du traitement et 30 jours après la dernière administration d'un des médicaments à l'étude. Pour l'analyse principale (non comparative sur les deux bras randomisés), seules des analyses descriptives seront réalisées. Pour l'analyse secondaire (comparative), si l'analyse séparée des deux bras concluent en faveur des nouveaux traitements, un test statistique sera réalisé uniquement pour le critère d'évaluation principal (RC 12 semaines après la fin de la CRT), le taux de réponse objective (ORR) après induction, la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et les événements indésirables aigus et tardifs (EI) (comparaison des taux d'effets indésirables graves de grade 3 ou plus et de grade 4 ou plus) ; les tests seront bilatéraux, sauf pour le critère d'évaluation principal ; dans le cas contraire, notamment pour les analyses exploratoires, le rapport de risque (hazard ratio) ou l'odds ratio (ORR) avec son intervalle de confiance à 95 % sera calculé.
Durée de l'essai	• Durée d'inclusion : 10-12 mois (8-10 patients par mois) • Période de traitement : ○ 9 semaines durant la phase d'induction ○ 7 semaines durant la phase de radiochimiothérapie concomitante ○ 6 mois durant la phase d'immunothérapie adjuvante • Durée du suivi : au moins 36 mois • Durée globale de l'essai (incluant la phase de suivi) : 48 mois • Analyse du critère principal : 12 semaines +/- 2 semaines après la fin de la radiochimiothérapie. • La fin d'étude est fixée à 3 ans après l'inclusion du dernier patient inclus et vivant