

SYNOPSIS



EUCT N°	2025-521437-88-00	N° ID GORTEC 2025-01	Version 1.9 _19 Janvier 2026
Titre	N'FORCE (Nivolumab and Ficerafusp fOr Refractory Carcinoma of hEad and neck) Etude de phase II du ficerafusp alfa (BCA 101) en association avec le nivolumab chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou réfractaire au platine, ayant progressé dans les 6 mois suivant un traitement multimodal pour une maladie localement avancée		
Rationnel	Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou se présentent le plus souvent à un stade localement avancé (LA-HNSCC). Malgré des traitements multimodaux intensifs et les progrès récents en chirurgie et en radiothérapie, environ 50 % des patients, notamment ceux atteints de HNSCC HPV-négatif traités par chimio-radiothérapie à base de cisplatine, présenteront une récurrence de la maladie. Les patients qui rechutent dans les 6 mois suivant la radiothérapie et le traitement au platine ont un pronostic très défavorable et des options thérapeutiques limitées. Pour ces patients réfractaires au platine, le traitement standard est le nivolumab, quelque soit le statut PD-L1 [Ferris et al, 2016]. Cependant, les résultats observés chez ces patients justifient l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques au-delà de l'utilisation seule du nivolumab. Le ficerafusp alfa (BCA101) est une protéine de fusion recombinante bifonctionnelle ciblant l'EGFR et le TGF-β, avec une haute affinité et spécificité permettant d'inhiber les voies de signalisation en aval. L'hypothèse thérapeutique est que le blocage simultané des voies EGFR et TGF-β pourrait exercer un effet synergique sur l'inhibition de la croissance tumorale, réduire la transition épithélio-mésenchymateuse et induire une réponse immunitaire spécifique de la tumeur. Le ficerafusp alfa, seul ou en combinaison avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, est évalué dans l'étude BCA101X1101, une étude de phase I/1b, ouverte et multicentrique, chez l'humain (NCT04429542). Les premiers résultats d'efficacité chez des patients atteints de HNSCC R/M en première ligne, hors OPSCC HPV-positifs, traités par 750 mg QW ou 1500 mg QW en combinaison avec un anti PD-1 (pembrolizumab) Q3W, ont montré une activité antitumorale préliminaire encourageante. Le profil de tolérance du ficerafusp alfa associé au pembrolizumab est cohérent avec celui des inhibiteurs de la voie EGFR, du blocage de TGF-β, du blocage de PD-1 et de la maladie sous-jacente. Étant donné que l'EGFR est surexprimé dans plus de 80 % des HNSCC et que le TGF-β contribue à la résistance à l'inhibition de l'EGFR et à l'immunothérapie, l'association du ficerafusp alfa avec un anti-PD-1 est scientifiquement justifiée. Le blocage de TGF-β permet de contrer l'évasion immunitaire et de restaurer la sensibilité aux inhibiteurs PD-1/PD-L1 dans des modèles précliniques. En résumé, il existe une forte justification médicale pour associer le ficerafusp alfa au nivolumab (anti-PD-1) afin d'apporter un bénéfice clinique supplémentaire aux patients atteints de HNSCC réfractaires au platine et en progression dans les 6 mois suivant un traitement multimodal pour une maladie localement avancée.		
Objectifs de l'étude	Objectif Principal: Comparer le taux de réponse objective (ORR) chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) réfractaire au platine, ayant présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant un traitement curatif multimodal, traités par ficerafusp alfa (BCA 101) en combinaison avec du nivolumab versus nivolumab seul Objectifs secondaires: • Comparer la durée de la réponse entre les deux bras. • Comparer la survie sans progression (PFS) entre les deux bras. • Comparer la survie globale (OS) entre les deux bras. • Évaluer et comparer l'observance au traitement entre les deux bras. • Évaluer et comparer le profil de toxicité dans les deux bras de traitement, selon NCI CTCAE V5.0 Objectifs exploratoires • Explorer la relation entre la réponse au traitement par ficerafusp alfa en combinaison avec nivolumab et des biomarqueurs (statut PD-L1, ctDNA et l'infiltration immunitaire), en utilisant les tissus tumoraux et le sang. • Évaluation de la corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques (PK) et la réponse tumorale. • Évaluation de l'effet du ficerafusp alfa en combinaison avec le nivolumab, comparé au nivolumab seul, sur la qualité de vie liée à la santé. • Évaluation de l'incidence des anticorps anti-médicament (ADA) contre le ficerafusp		
Critères d'évaluation	Critère principal: Le critère principal d'efficacité est le taux de réponse objective (ORR), défini comme la proportion de patients ayant obtenu une meilleure réponse globale (BOR) confirmée, correspondant à une		

	réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), telle que déterminée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1. Pour les deux phases, l'analyse du taux de réponse objective (ORR) sera réalisée sur la population évaluable pour la réponse. L'analyse de la phase de run-in sera descriptive. Le passage à l'étape suivante, c'est-à-dire l'essai comparatif de phase 2, sera possible une fois que les autres résultats, notamment ceux liés à la toxicité, auront été pris en compte. Dans la phase randomisée, la différence d'ORR entre les groupes sera estimée avec un intervalle de confiance à 80 % selon la méthode de Wald, et la comparaison entre les groupes sera effectuée à l'aide d'un test CMH stratifié. Critères secondaires : - La durée de la réponse objective (DOR) est définie comme le temps (en mois) entre la première occurrence d'une réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP) et la progression de la maladie ou le décès, selon l'événement survenu en premier. Seuls les patients ayant présenté une réponse objective confirmée (RC ou RP) seront inclus dans cette analyse. Les règles de censure pour les patients n'ayant pas présenté de progression (PD) ou de décès seront décrites dans le plan d'analyse statistique (SAP). - La survie sans progression (PFS) est définie comme le temps (en mois) entre la randomisation (ou le début du traitement dans la phase de pré-inclusion) et la première preuve radiologique de progression objective, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1, ou le décès toutes causes confondues, selon l'événement survenu en premier. Les règles de censure seront précisées dans le SAP. - La survie globale (OS) est définie comme le temps (en mois) entre la randomisation (ou le début du traitement dans la phase de pré-inclusion) et le décès toutes causes confondues ou la date de la dernière visite de suivi pour les patients encore vivants. - L'incidence et la sévérité des événements indésirables, des événements indésirables graves (SAE) et des anomalies biologiques, seront évaluées selon les critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE) v5.0 de l'Institut National du Cancer (NCI) - Compliance : pour le ficerafusp et le nivolumab, la dose administrée par cycle, la dose totale, la durée totale, l'intensité de la dose et l'intensité relative de la dose seront recueillies. Quel que soit le traitement, toute interruption, réduction ou arrêt de traitement, ainsi que leurs raisons, seront rapportés. La phase de run-in se fera sur la population d'analyse de sécurité, tandis que la phase randomisée utilisera la population en intention de traiter (ITT). La SSP (PFS) et la SG (OS) seront analysées selon les méthodes de Kaplan-Meier. Les événements indésirables seront résumés selon leur fréquence, leur type, leur imputabilité au traitement et leur sévérité maximale. Dans la phase randomisée, les taux d'EI émergents sous traitement (TEAE) de grade ≥ 3 et ≥ 4, ainsi que les TEAE liés au traitement ayant entraîné un décès, seront comparés. Critères exploratoires : - Taux de réponse objective de la combinaison nivolumab + ficerafusp alfa comparé au nivolumab seul, en fonction des biomarqueurs sanguins et tumoraux (comme le statut PD-L1, l'infiltration immunitaire et l'ADN circulaire tumoral ctDNA). - Effet sur la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) de la combinaison nivolumab + ficerafusp alfa comparé au nivolumab seul, selon les biomarqueurs sanguins et tumoraux (PD-L1, infiltration immunitaire et ctDNA). - Paramètres pharmacocinétiques (PK) et corrélation potentielle avec la réponse tumorale. - Qualité de vie liée à la santé (HRQoL), évaluée à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 et H&N35. - Prélèvements d'échantillons sanguins pour déterminer l'immunogénicité (anticorps anti médicament ADA)
Design de l'étude	Il s'agit d'une étude multicentrique comportant deux phases : une phase de <i>run-in</i>, incluant uniquement des patients recevant le ficerafusp alfa et le nivolumab, et une phase randomisée, qui correspond à une étude comparative de phase II, randomisée et en ouvert, recrutant au total CC patients atteints de HNSCC R/M, à l'exclusion des OPSCC HPV-positifs : CC patients pour la phase de run-in et CC patients pour la phase randomisée. Au total, CC centres en France devraient participer à la phase de run-in. Pour la phase randomisée, CC centres en France ainsi qu'en Belgique/Suisse sont prévus.

	Essai multicentrique de phase II en 2 étapes Etape 1 Run-in Etape 2 Phase randomisée, comparative N=106 ▪ R/M CETEC ▪ Progression ou rechute dans les 6 mois après dernière dose de platine (traitement multimodal) ▪ Localisation: - cavité orale - larynx - hypopharynx - oropharynx p16 négatif ▪ ECOG 0-1 Point de décision CCI Randomisation 1:1 GO CCI Bras A ▪ Ficerafusp alfa 1500 mg toutes les semaines ▪ Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines CCI Bras B ▪ Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines (jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décès ou retrait de consentement) Il est prévu d'avoir CCI patients évaluable durant la phase de run-in. Parmi eux, si le nombre observé de réponses objectives est supérieur ou égal à 8, le traitement sera considéré comme prometteur. Il sera alors possible de passer à l'étape suivante : l'essai comparatif de phase II (phase randomisée). Au cours des deux phases, le nivolumab est administré jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décès ou retrait du patient. CCI L'étude prévoit 3 analyses en lien avec le critère principal d'efficacité, l'ORR : • CCI La durée d'inclusion est estimée à CCI mois et la durée totale de l'essai (suivi compris) est estimée à CCI mois. La fin de l'étude est définie comme étant 3 ans après l'inclusion du dernier patient encore vivant.
Population	Principaux critères d'inclusion : Âge > 18 ans et ≤ 75 ans ; ECOG 0 ou 1 ; HNSCC de la cavité orale, du larynx, de l'hypopharynx ou de l'oropharynx p16 négatif ; progression locale, régionale ou métastatique dans les 6 mois suivant la dernière dose de platine. Principaux critères de non inclusion : Traitement systémique antérieur pour une maladie métastatique ou récidivante ; traitement antérieur par anticorps anti-EGFR, thérapie anti-TGF-β, anti-PD-1, anti-PD-L1 (ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies de checkpoints immunitaires) ; diagnostic/traitement d'un autre cancer au cours des 2 années précédant la randomisation ; maladie cardiovasculaire significative ; risque élevé de saignement ; infection dans les 4 semaines précédentes ; maladie auto-immune active ; maladie pulmonaire.
Traitements de l'étude / intervention	Pendant la phase de run-in, tous les patients recevront la combinaison de ficerafusp alfa, 1500 mg chaque semaine, et de nivolumab, 240 mg toutes les 2 semaines. Pendant la phase randomisée, les patients du bras A recevront la combinaison de ficerafusp alfa, 1500 mg chaque semaine, et de nivolumab, 240 mg toutes les 2 semaines. Les patients du bras B recevront uniquement le nivolumab, 240 mg toutes les 2 semaines (traitement standard). Le nivolumab est administré jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décès ou retrait du patient. CCI Une randomisation 1:1 utilisant une méthode de minimisation sera réalisée selon le facteur suivant : • CCI La réponse tumorale radiologique sera évaluée localement pour tous les patients selon les critères RECIST v1.1 et toujours avec la même modalité d'imagerie (TDM ou IRM) pour un même patient. L'investigateur évaluera l'activité antitumorale CCI après le CCI durant la première année, puis toutes les CCI par la suite, jusqu'à progression clinique ou radiologique documentée, début d'un nouveau traitement anticancéreux, décès, perte de suivi ou retrait du consentement — selon l'événement survenant en premier. Pendant le suivi, l'évaluation tumorale par imagerie se poursuivra tous les CCI pendant les deux premières années, puis tous les CCI les années suivantes, jusqu'à progression clinique ou radiologique, début d'un nouveau traitement anticancéreux, décès, perte de suivi ou retrait du consentement ; selon l'événement survenant en premier
Rapport	Ficerafusp alfa a été testé en monothérapie ou en combinaison avec le pembrolizumab chez 188 patients dans

benefice / risque	l'étude de phase I BCA101X1101, montrant un profil bénéfice–risque favorable dans les tumeurs avancées telles que le HNSCC. Le profil de sécurité de la combinaison ficerafusp alfa–pembrolizumab est cohérent avec les toxicités connues de l'inhibition de l'EGFR, du blocage de TGF-β, de l'inhibition de PD-1 et de la maladie sous-jacente, sans preuve de toxicité synergique. CCI atteints de HNSCC R/M de première ligne (excluant les OPSCC HPV-positifs) ont reçu ficerafusp alfa 1500 mg par semaine en association avec le pembrolizumab toutes les 3 semaines. CCI Compte tenu du besoin médical non couvert chez les patients atteints de HNSCC localement avancé réfractaire à la radiochimiothérapie, le profil bénéfice–risque justifie le développement de ficerafusp alfa en association avec un anti PD1. Le nivolumab, avec une efficacité établie et une toxicité acceptable(CheckMate 141), reste une option standard dans le HNSCC réfractaire au platine et constitue un comparateur pertinent pour cette évaluation.
-------------------------------------	--