

N° EUCT	2025-522996-27-00	Acronyme et identifiant	ILLUMINE GORTEC 2024-04	Version et date	1.2, datée du CCI [REDACTED]
Titre	« Essai de Phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, évaluant l'ivonescimab seul ou avec le ligufalimab versus pembrolizumab en première ligne de traitement des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou en récidive »				
Type d'étude	Étude de Phase III, randomisée, en ouvert				
Rationnel	<p>Le cancer de la tête et du cou comprend les tumeurs malignes de la cavité buccale, du nasopharynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx. Collectivement, il s'agit du sixième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale, avec 891 453 nouveaux cas et 458 107 décès dans le monde en 2022 (Bray et al, 2024). Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) représentent plus de 90 % de l'ensemble des cancers de la tête et du cou et constituent un lourd fardeau pour la santé mondiale, avec un nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année estimé à 600 000 (Johnson et al, 2020 ; Bray et al, 2024).</p> <p>La majorité des patients atteints de CETEC présentent une maladie de stade avancé locorégional au moment du diagnostic et 50 % d'entre eux développeront une récidive locale ou à distance malgré une radiothérapie/chimiothérapie et une chirurgie conformes au traitement de référence. Le pronostic des patients atteints d'un CETEC en récidive/métastatique (R/M) est mauvais, avec une survie médiane de 8 à 15 mois. L'essai KN-048 était un essai clinique pivot de phase III, qui a établi le pembrolizumab avec ou sans chimiothérapie en tant que nouveau traitement de référence de première ligne (1L) pour les patients atteints de CETEC R/M (Burtness 2029). Cet essai KN-048 a fait de la monothérapie par pembrolizumab une pierre angulaire du traitement du CETEC R/M PD-L1-positif. Toutefois, la survie sans progression (PFS, progression-free survival) médiane est restée faible, à 2,3 mois, et le taux de réponse objective (ORR, objective response rate) n'était que de 19,1 % chez les patients présentant un CPS du PD-L1 ≥ 1, ce qui définit un besoin clinique non satisfait de nouveaux traitement plus efficaces et bien tolérés.</p> <p>Ces dernières années, plusieurs études ont montré que les inhibiteurs de PD-(L)1 possèdent des effets antitumoraux synergiques avec les médicaments anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire) (Burtness et al, 2022 ; Bray et al, 2024 ; Chen et al, 2024 ; Cui et al, 2021).</p> <p>Dans ce contexte, l'ivonescimab (également désigné par SMT112 et AK112) est un anticorps bispécifique anti-PD-1/VEGF-A possédant un fragment variable à chaîne unique (ScFv) anti-PD-1 fixé à l'extrémité C-terminale de chaque chaîne lourde de l'anticorps anti-VEGF-A. La combinaison d'inhibiteurs de PD-1 et d'inhibiteurs de VEGF individuels a montré des résultats prometteurs dans diverses tumeurs [Kudo, 2020 ; Gao et Yang, 2020 ; Hack et al, 2020]. Par conséquent, l'utilisation d'un anticorps bispécifique pour bloquer simultanément à la fois le PD-1 et le VEGF peut permettre d'agir sur la croissance tumorale via un seul médicament par deux mécanismes complémentaires et de reprogrammer le microenvironnement immunosuppresseur en un microenvironnement immunologiquement réactif. Le fait de cibler le VEGF et le PD-1 en utilisant la même molécule dans le microenvironnement tumoral accroît potentiellement l'avidité de l'ivonescimab. Il a été montré que la liaison du VEGF multiplie par un facteur supérieur à 10 l'affinité de l'ivonescimab pour le PD-1.</p> <p>Le ligufalimab (également désigné par AK117) est un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'antigène de surface cellulaire humain CD47 (cluster de différenciation 47). Le CD47 est une protéine de surface cellulaire largement exprimée appartenant à la superfamille des immunoglobulines, qui régule de nombreux processus cellulaires impliqués dans les réponses immunitaires, notamment l'inhibition de la phagocytose par les macrophages et l'interaction avec le VEGF dans le microenvironnement tumoral. Les études ont montré que le CD47 est surexprimé dans le CETEC et est associé à un mauvais pronostic, ce qui suggère que le CD47 pourrait être une cible pour le traitement du CETEC (Johnson et al, 2020 ; Qu et al, 2022 ; Wu et al, 2018).</p>				

	<p>Le ligufalimab affiche un profil de sécurité favorable sans hémagglutination significative ni anémie sévère observée par rapport à d'autres molécules de cette classe jusqu'à présent (Johnson et al, 2020 ; Qu et al, 2022 ; Huang et al, 2022).</p> <p>L'association des deux agents a montré des données de Phase 2 encourageantes chez des patients atteints de CETEC R/M (Bray et al, 2024).</p>
<p>Objectifs de l'étude</p>	<p><u>Primaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparer la survie globale (OS, <i>overall survival</i>) obtenue avec l'ivonescimab associé au ligufalimab à celle obtenue avec le traitement de référence le pembrolizumab et l'OS obtenue avec l'ivonescimab à celle obtenue avec le pembrolizumab chez des patients atteints de CETEC PD-L1-positifs (CPS \geq 1) R/M 1L. <p><u>Secondaires :</u></p> <p>Objectifs secondaires clés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparer l'ORR évalué par le Comité de revue indépendant en aveugle (BIRC, blinded independent review committee) (critère secondaire d'évaluation clé) sur la base des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 (Eisenhauer, 2009) obtenu avec l'ivonescimab associé au ligufalimab à celui obtenu avec le pembrolizumab et l'ORR obtenu avec l'ivonescimab à celui obtenu avec le pembrolizumab. • Comparer la PFS évaluée par le BIRC (critère secondaire d'évaluation clé) sur la base des critères RECIST v1.1 (Eisenhauer, 2009) obtenue avec l'ivonescimab associé au ligufalimab à celle obtenue avec le pembrolizumab et la PFS obtenue avec l'ivonescimab à celle obtenue avec le pembrolizumab. <p>Autres objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparer le taux de contrôle de la maladie (DCR, disease control rate) et la durée de réponse (DoR, duration of response) tels qu'ils sont évalués par l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1 obtenus avec l'ivonescimab associé au ligufalimab à ceux obtenus avec le pembrolizumab et le DCR et la DoR obtenus avec l'ivonescimab à ceux obtenus avec le pembrolizumab. • Comparer la sécurité et la tolérance de l'ivonescimab associé au ligufalimab à celles du pembrolizumab et la sécurité et la tolérance de l'ivonescimab à celles du pembrolizumab. • Évaluer le profil pharmacocinétique (PK, Pharmacokinetic) et effectuer une analyse exposition/réponse de l'ivonescimab. • Évaluer le profil PK et effectuer une analyse exposition/réponse du ligufalimab. • Évaluer l'immunogénicité de l'ivonescimab et du ligufalimab.
<p>Critères d'évaluation</p>	<p><u>Primaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les données des patients encore en vie au moment de l'analyse seront censurées à la date de leur dernière date de vie connue. <p><u>Secondaires :</u></p> <p>L'ORR et la PFS évalués par le BICR sont les critères secondaires d'évaluation clés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'ORR est défini comme la proportion de patients obtenant la meilleure réponse globale (BOR, best overall response) de type réponse complète (CR, complete response) ou réponse partielle (PR, partial response), telle qu'elle est déterminée par le BICR selon les critères RECIST v1.1. L'ORR déterminé

	<p>par l'investigateur sera également évalué.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La PFS déterminée par le BICR sur la base des critères RECIST v1.1 est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première progression locorégionale ou métastatique, ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant en premier. • La DOR est définie comme le temps écoulé entre la première réponse (CR ou PR) et la première progression documentée de la maladie (selon les critères RECIST v1.1) ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant en premier. • Le DCR est défini comme la proportion de patients obtenant la meilleure réponse globale (CR, PR ou SD) (selon les critères RECIST v1.1). • Évaluations de la sécurité : incidence et sévérité des événements indésirables (EI) et des anomalies cliniquement significatives des analyses de laboratoire selon les critères NCI CTCAE v5. • Caractéristiques PK : concentration sérique de l'ivonescimab et du ligufalimab à différents moments après l'administration et corrélation de la réponse avec des paramètres sélectionnés d'efficacité et de sécurité. • Évaluation de l'immunogénicité : nombre et pourcentage de patients présentant des anticorps anti-médicament (ADA, Anti-Drug Antibodies) détectables dirigés contre l'ivonescimab (ivo-ADA) et contre le ligufalimab (AK117-ADA)
<p>Population Critères d'inclusion</p>	<p>Les patients doivent satisfaire à l'ensemble des critères d'inclusion suivants pour être éligibles à la participation à l'étude :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient capable de donner volontairement son consentement éclairé écrit signé. 2. Âge ≥ 18 ans et < 80 ans inclus au moment de l'inclusion. 3. Score de statut de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1. 4. Survie attendue ≥ 6 mois lors de la randomisation. 5. Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en rechute ou métastatique confirmé histologiquement et/ou cytologiquement, avec une tumeur primitive située initialement ou actuellement dans la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx ou le larynx. 6. Les résultats du test concernant le statut de l'HPV, basé sur des échantillons de tissu tumoral, doivent être obtenus avant la randomisation pour les patients atteints d'un cancer oropharyngé. 7. Aucun traitement antitumoral systémique antérieur pour le CETEC R/M. Remarque : les patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante à visée curative pour une maladie non métastatique, une radiothérapie ou une radiothérapie définitive associée à une chimiothérapie ou au cetuximab/dirigé contre l'EGFR pour une maladie localement avancée sont éligibles si la progression de la maladie survient plus de 6 mois après la fin du dernier traitement. 8. Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1, ou une lésion mesurable avec progression claire à la radiographie après un traitement local, la lésion devant impérativement permettre des mesures exactes répétées. 9. CCI

	<p>CCI</p> <p>10. Fonction organique adéquate déterminée selon les critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Hématologie (résultats d'analyses de laboratoire satisfaisants obtenus pendant la période de sélection, sans utilisation de composants sanguins dans les 14 jours suivant un traitement de soutien par facteur de croissance cellulaire) : <ol style="list-style-type: none"> i. Taux absolu de neutrophiles (TAN) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ($1\ 500/mm^3$) ii. Taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ ($100\ 000/mm^3$) iii. Hémoglobine ≥ 10 g/dL b. Reins : <ol style="list-style-type: none"> i. Clairance de la créatinine calculée ≥ 50 mL/min ii. Protéines urinaires $\leq 2+$ ou quantification des protéines urinaires sur 24 heures (h) $< 1,0$ g c. Foie : <ol style="list-style-type: none"> i. Bilirubine totale sérique $\leq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ; pour les patients présentant des métastases hépatiques ou un syndrome de Gilbert confirmé ou suspecté, $\leq 3 \times$ LSN. ii. ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ la LSN ; pour les patients présentant des métastases hépatiques, ASAT et ALAT $\leq 5 \times$ LSN. iii. Albuminémie ≥ 28 g/L d. Fonction de coagulation : Rapport normalisé international (INR, International Normalized Ratio) et/ou temps de céphaline activée (TCA) $\leq 1,5 \times$ LSN Cela s'applique uniquement aux patients qui ne reçoivent pas de traitement anticoagulant. Les patients sous traitement anticoagulant doivent recevoir une dose stable. <p>11. Les patientes en âge de/procréter doivent avoir un résultat négatif au test sérique de grossesse avant la randomisation, ainsi qu'un test urinaire de grossesse négatif dans les 72 heures précédant la première dose. Les participantes ayant des rapports sexuels avec un homme non stérilisé doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace à partir du début de la période de sélection et jusqu'à 120 jours après la dernière dose de ligufalimab, d'ivonescimab ou de pembrolizumab.</p> <p>12. Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer, enceinte ou allaitante, doivent accepter d'utiliser une contraception barrière (préservatif masculin) pendant toute la durée de la période de traitement et jusqu'à 120 jours après la dernière dose de ligufalimab, d'ivonescimab ou de pembrolizumab. Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent s'assurer que celle-ci accepte d'utiliser au moins une forme de contraception hautement efficace pendant toute la durée de la période de traitement et jusqu'à 120 jours après la dernière dose de ligufalimab, d'ivonescimab ou de pembrolizumab.</p> <p>13. Le patient est disposé à et capable de respecter les visites, les protocoles de traitement, les analyses de laboratoire et les autres exigences de l'étude telles que précisées dans le calendrier.</p>
<p>Population Critères de non-inclusion</p>	<p>Les patients répondant à l'un quelconque des critères suivants ne seront pas éligibles à la participation à l'étude :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Site tumoral primitif (quelle que soit l'histologie) au niveau du nasopharynx, de la cavité nasale, des sinus, des glandes salivaires, de la thyroïde ou des glandes parathyroïdes, de la peau, ou site primitif inconnu d'origine tissulaire. 2. Patient présentant des tumeurs malignes autres qu'un CETEC au cours des 3 ans précédant l'inclusion. Les patients présentant d'autres tumeurs ayant été guéries par un traitement local, telles qu'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde cutané, un cancer superficiel de la vessie ou un carcinome in situ du col de l'utérus ou du sein, ne sont pas exclus. 3. Participation concomitante à une autre étude clinique, sauf s'il s'agit d'une étude clinique observationnelle non interventionnelle ou de la période de suivi d'une étude interventionnelle ; traitement à l'étude reçu dans les 4 semaines précédant la randomisation. 4. Précédent traitement par des agents anti-angiogéniques systémiques.

5. Antécédents de ré-irradiation de la tête et du cou pour une maladie en récurrence/métastatique.
6. Immunothérapie antérieure, y compris par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (par exemple, anticorps anti-PD-1/L1, anti-CTLA-4, anti-TIGIT, anti-LAG3, anti-CD47, anti-SIRP α , etc.), agonistes de point de contrôle immunitaire (par exemple, anticorps ICOS, CD40, CD137, GITR, OX40, etc.), immunothérapie cellulaire, ainsi que tout autre traitement ciblant l'immunité tumorale, notamment les vaccins thérapeutiques antitumoraux et autre traitement adjuvant/néoadjuvant à base d'anti-PD-1.
7. CCI [REDACTED]
8. L'imagerie réalisée pendant la période de sélection montre que la tumeur envahit/infiltre les organes importants environnants (tels que CCI [REDACTED] et selon l'évaluation par l'investigateur du CCI [REDACTED]) et/ou les CCI [REDACTED] (tels que CCI [REDACTED]), ou l'investigateur estime que la participation à l'étude pourrait entraîner un risque hémorragique potentiel.
9. Présence de métastases du tronc cérébral, de métastases méningées, de métastases ou d'une compression de la moelle épinière, ou d'une maladie leptoméningée.
10. Radiothérapie curative de la tête et du cou dans les 6 mois précédant la randomisation. Traitement local palliatif sur des zones autres que la tête et le cou dans les 3 semaines précédant la randomisation ; traitement immunomodulateur non spécifique (tel que l'interleukine, l'interféron, les peptides thymiques, le facteur de nécrose tumorale, etc.) dans les 2 semaines précédant la randomisation, à l'exception de l'IL-11 pour le traitement d'une thrombopénie.
11. Présence d'une maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique (par exemple, traitement de fond, corticoïdes, immunosuppresseurs) dans les 2 ans précédant la randomisation. Les thérapies alternatives (par exemple, thyroxine, insuline ou thérapies ciblant les glandes surrénales ou l'hypophyse) ainsi que le traitement substitutif physiologique par corticoïdes en cas d'insuffisance hypophysaire ne sont pas considérés comme des traitements systémiques.
12. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin avérée active ou antécédents de telle maladie (par exemple, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ou diarrhée chronique).
13. Antécédents d'immunodéficience ; précédent test positif aux anticorps anti-VIH ; l'utilisation actuelle à long terme de corticoïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs est exclue.
14. Les patients atteints de tuberculose active connue ou suspectée doivent être exclus après examen clinique ; infection syphilitique active connue.
15. Antécédents connus de transplantation d'organe allogénique et de transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques.
16. Pneumopathie inflammatoire/interstitielle non infectieuse antérieure ou actuelle nécessitant un traitement systémique par glucocorticoïdes, ou présence actuelle de maladies pulmonaires incluant, mais sans s'y limiter, la pneumoconiose, la silicose, la pneumonie médicamenteuse, les maladies pulmonaires avec atteinte sévère de la fonction respiratoire, etc.
17. Infection sévère dans les 4 semaines précédant la randomisation, incluant notamment les comorbidités nécessitant une hospitalisation, le sepsis ou la pneumonie sévère ; infection non sévère active avec traitement anti-infectieux systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation.
18. Patients atteints d'hépatite B active (antigène HBs positif et ADN du VHB supérieur à 1 000 copies/ml [200 UI/ml] ou supérieur à la limite inférieure de détection, selon la valeur la plus élevée) ; patients atteints d'hépatite B nécessitant un traitement dirigé contre le virus de l'hépatite B pendant le traitement de l'étude ; patients atteints d'hépatite C active (anticorps anti-VHC positif et ARN du VHC supérieur à la limite inférieure de détection) ; patients infectés à la fois par le VHB et le VHC.
19. Chirurgie majeure ou lésion traumatique grave dans les 30 jours précédant la randomisation, ou chirurgie majeure prévue dans les 30 jours suivant la randomisation ; chirurgie locale mineure dans les 3 jours précédant la première dose (la ponction veineuse périphérique, le cathétérisme veineux central

et l'implantation d'un accès veineux sont autorisés).

20. Présence actuelle de comorbidités médicales non contrôlées, notamment cirrhose décompensée, syndrome néphrotique, troubles métaboliques non contrôlés, maladie ulcéreuse peptique sévèrement active ou gastrite, ou de troubles psychiatriques/conditions sociales qui limiteraient le respect par le patient des procédures de l'étude ou altéreraient sa capacité à fournir un consentement éclairé écrit.
21. Angor instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive (classification New York Heart Association [NYHA] \geq grade 2 [voir Annexe 5]) ou maladie vasculaire instable (par exemple, anévrisme aortique à risque de rupture, maladie de Moyamoya) ayant nécessité une hospitalisation dans les 12 mois précédant la randomisation, ou autre insuffisance cardiaque qui pourrait avoir un impact sur l'évaluation de la sécurité du médicament à l'étude (par exemple, arythmies mal contrôlées, ischémie myocardique).
22. Antécédents de varices œsophagiennes et gastriques, ulcères sévères, plaies non cicatrisées, fistule abdominale, obstruction gastro-intestinale, abcès intra-abdominal, ou hémorragie gastro-intestinale aiguë dans les 6 mois précédant la randomisation ; exacerbation aiguë d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) survenue dans le mois précédant la randomisation.
23. Tout événement thromboembolique artériel, événement thromboembolique veineux de grade 3 ou plus selon les critères NCI CTCAE version 5.0 (voir Annexe 2), accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, poussée hypertensive ou encéphalopathie hypertensive dans les 12 mois précédant la randomisation ; hypertension artérielle actuelle avec pression artérielle systolique \geq 160 mmHg ou pression artérielle diastolique \geq 100 mmHg après traitement par des médicaments antihypertenseurs oraux.
24. Antécédents de tendance hémorragique ou de troubles de la coagulation sévères ; symptômes ou signes de toute hémorragie tumorale active au cours des 6 mois précédant la randomisation ; présence de symptômes hémorragiques cliniquement significatifs au cours du mois précédant la randomisation, notamment de saignements au niveau de la tête et du cou, de saignements gastro-intestinaux, d'hémoptysie, de saignements nasaux (à l'exclusion de l'épistaxis) ; patients nécessitant un traitement médicamenteux anticoagulant ou antiplaquettaire au long cours.
25. Absence de résolution d'une toxicité d'un traitement antinéoplasique antérieur, définie comme une toxicité ne revenant pas à un grade 0 ou 1 selon les critères NCI CTCAE version 5.0 ou au niveau spécifié dans les critères d'inclusion ; une alopécie et une neuropathie périphérique de grade \leq 2 sont autorisées. Les patients développant une toxicité persistante, pour laquelle il n'est pas attendu d'aggravation après l'administration du médicament à l'étude (par exemple, perte auditive ou toxicité liée à une radiothérapie antérieure telle que xérostomie, dysgueusie, dysphonie, dysphagie, fibrose, œdème cervical, ostéoradionécrose), peuvent être inclus dans l'étude.
26. Patient ayant reçu un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la randomisation ou chez qui l'administration d'un vaccin vivant est prévue au cours de l'étude.
27. Hypersensibilité connue à l'un des composants des médicaments de l'étude ; antécédents connus de réactions sévères d'hypersensibilité à d'autres anticorps monoclonaux.
28. Maladie psychiatrique actuelle, abus de substances, d'alcool ou de drogues.
29. Femmes enceintes ou qui allaitent.
30. Toute maladie antérieure ou actuelle, ou tout traitement qui pourrait fausser les résultats de l'étude, avoir un impact sur la participation du patient ou ne pas être dans le meilleur intérêt du patient.
31. Présence d'une maladie locale ou systémique non causée par la tumeur maligne, ou d'une maladie ou de symptômes secondaires à la tumeur, qui pourraient entraîner un risque médical accru ou une incertitude dans l'évaluation du risque (par exemple, réaction leucémoïde due à la tumeur [numération des globules blancs $> 20 \times 10^9/l$], cachexie [perte de poids mensuelle de plus de 10 % au cours des 3 mois précédant la sélection]).
32. Les personnes privées de liberté, faisant l'objet d'une mesure de protection juridique et/ou non affiliées à un système de sécurité sociale, doivent être exclues.
33. Une masse tumorale importante et/ou une progression rapide de la maladie qui nécessiteraient le recours à la chimiothérapie dans le cadre du traitement de première ligne

<p>Sécurité (rapport bénéfice-risque)</p>	<p>Les risques potentiels de l'ivonescimab incluent des événements indésirables liés à l'immunité (irAE, immune-related adverse event). Les irAE potentiels sont similaires à ceux observés avec les inhibiteurs de PD-1/L1. Ils peuvent inclure une colite, une dermatite, une pneumopathie inflammatoire, une hépatite, une encéphalite, une néphrite et des maladies endocriniennes à médiation immunitaire. Les traitements ciblant les VEGF/VEGFR peuvent provoquer une hypertension artérielle, une protéinurie, une hémorragie, un syndrome néphrotique, une insuffisance cardiaque congestive, une perforation/fistule gastro-intestinale (GI) et une microangiopathie thrombotique (MAT). Lorsque des anticorps thérapeutiques sont utilisés, le participant peut développer des ADA neutralisants, pouvant entraîner des allergies ou une toxicité anaphylactique. Ils peuvent également provoquer la toxicité de l'ivonescimab ou l'accroître. En cas d'allergies ou d'anaphylaxie, une évaluation clinique et une intervention standard sont recommandées. Dans cet essai, la survenue de tels événements et le développement d'ADA chez les patients seront surveillés. Les investigations cliniques sur le ligufalimab sont en cours et il semble généralement bien toléré. Des cas de thrombopénie ainsi que d'anémie ont été rapportés, tandis que d'autres effets indésirables potentiels n'ont pas été confirmés.</p> <p>CCI</p>
	<p>L'association d'ivonescimab et de ligufalimab pourrait accroître encore l'activité antitumorale en bloquant simultanément plusieurs voies d'échappement immunitaire. Ce triple blocage peut potentiellement améliorer le contrôle tumoral, avec des taux de réponse plus élevés et une OS améliorée dans le CETEC. Les données de phase 2 tendent à indiquer que l'association thérapeutique pourrait CCI la PFS et l'OS chez les patients atteints de CETEC en récurrence/métastatique, en prolongeant la période sans progression de la maladie par rapport aux données historiques concernant les traitements standard. L'association d'ivonescimab et de ligufalimab pourrait produire des effets synergiques, améliorant la capacité du système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules de CETEC plus efficacement que l'un ou l'autre des agents administré seul. Cette association thérapeutique pourrait être efficace dans différents sous-types de CETEC, en particulier chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 (Bray et al, 2024; Chen et al, 2024).</p> <p>Cette association pourrait également augmenter le CCI. Ces événements peuvent être d'intensité CCI et ils peuvent nécessiter un CCI. Les patients peuvent présenter CCI.</p> <p>il est atténué par des critères stricts d'éligibilité des patients. En raison du mécanisme d'action du ligufalimab, il pourrait exister un CCI. La prise en charge des effets indésirables du traitement d'association peut être plus complexe que pour la monothérapie, nécessitant une surveillance attentive et, potentiellement, des soins de support plus intensifs.</p> <p>Le rapport bénéfice-risque de l'association d'ivonescimab et de ligufalimab dans le CETEC R/M semble favorable, en particulier si l'on considère les options thérapeutiques limitées dont nous disposons actuellement. Le potentiel d'une efficacité renforcée, incluant une amélioration de la PFS et de l'OS, pourrait l'emporter sur les risques accrus d'événements indésirables liés à l'immunité ou au VEGFR, ainsi que d'autres effets indésirables. Toutefois, une sélection et une surveillance soigneuses des patients sont essentielles pour gérer efficacement les risques potentiels.</p>
<p>Traitement à l'étude</p>	<p>Les patients recevront l'un des schémas thérapeutiques suivants conformément au plan de traitement de l'étude, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux, l'achèvement de 24 mois de traitement, ou jusqu'à ce que d'autres critères d'arrêt du traitement définis dans le protocole soient satisfaits, selon l'événement survenant en premier.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Bras A : ivonescimab CCI mg/kg iv, perfusion de CCI min ± CCI min, Q3W) ❖ Bras B : ivonescimab CCI mg/kg iv, perfusion de CCI min ± CCI min, Q3W) et ligufalimab CCI mg/kg iv,

	<p>perfusion de CCI min ± C min, Q3W).</p> <p>❖ Bras C (bras contrôle) : pembrolizumab (200 mg iv, perfusion de 60 min ± 10 min, Q3W).</p> <p>Plan de traitement de l'étude</p> <p>Les patients doivent démarrer le traitement à l'étude dans les 5 jours suivant la randomisation. Le traitement à l'étude sera administré de manière séquentielle (l'ivonescimab sera perfusé en premier, suivi du ligufalimab) le premier jour de chaque cycle selon des cycles d'administration de trois semaines, avec un intervalle d'au moins C minutes entre les agents (pour le Bras B).</p> <p>La durée totale de traitement est de C mois au maximum.</p> <p>Le traitement peut être poursuivi au-delà de la progression si l'investigateur estime que le patient peut tirer un bénéfice de la poursuite du médicament à l'étude. La poursuite du traitement peut être autorisée après une discussion documentée avec le responsable médical du Promoteur.</p> <p>La fenêtre temporelle pour chaque cycle d'administration est de ± 3 jours. Dans les 72 heures précédant chaque dose, les patients doivent faire l'objet d'évaluations comprenant un examen physique et des analyses de laboratoire afin d'évaluer la sécurité et la tolérance de la poursuite du traitement.</p> <p>L'ajustement des doses de ligufalimab, d'ivonescimab et de pembrolizumab pendant le traitement n'est pas autorisé, mais un retard d'administration est possible jusqu'à C semaines (calculé à partir de la date de la dernière dose). Si l'administration d'ivonescimab/ligufalimab/pembrolizumab est suspendue pendant plus de C semaines en raison du sevrage de glucocorticoïdes pour le traitement d'un irAE ou d'EI probablement ou définitivement non liés à l'ivonescimab/au ligufalimab/au pembrolizumab, et si l'investigateur estime que le patient peut tirer un bénéfice de la poursuite du médicament à l'étude, celle-ci peut être autorisée après discussion avec le responsable médical du Promoteur.</p>
<p>Design de l'étude</p>	<p>Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, à trois bras, en ouvert, contrôlée versus traitement actif, multirégionale, comparant l'efficacité et la sécurité de l'ivonescimab associé au ligufalimab à celles du pembrolizumab, ainsi que l'efficacité et la sécurité de l'ivonescimab seul à celles du pembrolizumab, pour le traitement de première ligne chez des patients atteints de CETEC R/M et PD-L1-positif.</p> <p>Au total, environ CCI patients atteints de CETEC R/M PD-L1-positif seront inclus.</p> <p>La participation à l'étude d'environ C centres en Europe et C en Chine est attendue.</p> <p>Le plan schématisé de l'étude est le suivant :</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 10px; margin-right: 20px;"> <ul style="list-style-type: none"> N = CC Randomisation 1:1:1 CETEC en récurrence ou métastatique Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx ou larynx 18 ans et plus PS ECOG 0 ou 1 PD-L1-positif (CPS ≥ 1) <p>Stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> CCI </div> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-left: 20px;"> <p>Critères d'évaluation</p> <p>Primaire : OS</p> <p>Secondaire clé : PFS/ORR</p> <p>Sécurité</p> <p>Autre : PK/ADA, HRQoL</p> </div> </div> <p>L'étude comprend une période de sélection (pas plus de 28 jours entre le jour de signature du formulaire de consentement éclairé par le patient et le jour de randomisation), une période de traitement (incluant des visites pendant le traitement et une visite de fin de traitement) et une période de suivi (incluant des visites d'évaluation de la sécurité et un suivi de survie). Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation de sélection dans les</p>

28 jours précédant la randomisation afin de déterminer s'ils sont éligibles à la participation à l'étude. Des évaluations périodiques de la réponse tumorale seront effectuées pour tous les patients durant l'étude. Les évaluations tumorales seront effectuées toutes les [] semaines [] [] jours) à partir de la première dose pendant les [] premières semaines, puis toutes les [] semaines par la suite. Si le patient arrête le traitement à l'étude pour des raisons autres qu'une progression de la maladie, les évaluations tumorales doivent être poursuivies conformément au calendrier prévu jusqu'à la progression de la maladie déterminée par imagerie, jusqu'à ce que le patient soit perdu de vue ou retire son consentement, ou jusqu'à la clôture de l'étude, selon l'événement survenant en premier. La réponse objective doit être confirmée par une réévaluation clinique au moins [] semaines après la première documentation de la réponse objective, et si l'état clinique du patient est stable, la réponse objective peut être confirmée au moment de l'évaluation suivante prévue.

La fin de l'étude est définie comme la réalisation de l'analyse finale de l'OS et l'achèvement du traitement pour tous les patients des Bras A et B. À ce moment-là, tous les patients du Bras C n'ayant pas précédemment arrêté l'étude seront considérés comme l'ayant terminé.

L'étude durera [] mois au maximum (approximativement analyse finale de l'OS).