

Tisélizumab + chimiothérapie (CT) versus placebo + CT dans l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (AG/JGO), avancé ou métastatique, HER2-négatif: analyse des résultats de l'étude RATIONALE-305 selon différents scores d'expression de PD-L1

Christophe Borg¹, Markus Moehler², Do-Youn Oh³, Ken Kato⁴, Josep Tabernero⁵, Marcia Cruz Correa⁶, Lucjan Wynwicz⁷, Roberto Pazo Cid⁸, Antonio Cubillo Gracián⁹, Ludovic Evesque¹⁰, Lorenzo Fornaro¹¹, Efrat Dotan¹², Carys Morgan¹³, Lijun Li¹⁴, Yaling Xu¹⁵, Tao Sheng¹⁶, Silu Yang¹⁴, Han Hu¹⁴, Rui-Hua Xu¹⁷ pour le compte des investigateurs de l'étude RATIONALE-305

¹CHU de Besançon, Hôpital Jean Minjot, Besançon, France; ²Clinique universitaire Johannes Gutenberg, Mayence, Allemagne; ³Hôpital universitaire national de Séoul, Institut de recherche sur le cancer, Faculté de médecine de l'université nationale de Séoul, Séoul, Corée du Sud; ⁴Hôpital national du cancer, Tokyo, Japon; ⁵Hôpital universitaire Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne; ⁶Université de Porto Rico, San Juan, Porto Rico; ⁷Narodowy Instytut Onkologii, Varsovie, Pologne; ⁸Hôpital universitaire Miguel Servet, Saragosse, Espagne; ⁹Hôpital universitaire HM Sanchinarro, Madrid, Espagne; ¹⁰Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; ¹¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pise, Italie; ¹²Université de Pennsylvanie, Penn Medicine Lancaster General Health Ann B. Barshinger Cancer Institute, Philadelphie, PA, États-Unis; ¹³Velindre Cancer Centre, Cardiff, Royaume-Uni; ¹⁴BeiGene (Beijing) Co., Ltd, Beijing, Chine; ¹⁵BeiGene (Shanghai) Co., Ltd, Shanghai, Chine; ¹⁶BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, États-Unis; ¹⁷Sun Yat-sen University Cancer Center State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center of Cancer Medicine, Guangzhou, Chine



Conclusions

- Le score de positivité de la zone tumorale (TAP) et le score positif combiné (CPS) sont tous deux viables pour la mesure de l'expression de PD-L1 chez les patients atteints de CG/JOG
- Les scores TAP et CPS aux seuils correspondants (1 % versus 1, 5 % versus 5, 10 % versus 10) ont montré une concordance substantielle dans CG/JOG parmi les patients inscrits
- TIS + CT a amélioré la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) chez les patients avec des scores TAP PD-L1 ≥ 10 % et ≥ 1 %, ainsi que la population prédéfinie avec un score TAP ≥ 5 %
- Des résultats comparables en termes de SG et de SSP ont été observés dans les sous-groupes PD-L1 par score TAP à un seuil prédéfini de 5 % et par CPS au seuil de 5, score TAP 10 % versus CPS 10 et score TAP 1 % versus CPS 1
- Ces résultats du sous-groupe PD-L1, ainsi que les résultats précédents de l'analyse principale RATIONALE-305 chez tous les patients randomisés, soutiennent TIS + CT comme nouvelle option de traitement de première intention pour les patients atteints d'un CG/JOG avancé HER2 négatif

Contexte

- Le score PD-L1 TAP est un système de notation évaluant à la fois les cellules immunitaires et tumorales. Le score TAP a été développé et validé analytiquement pour l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne avancé (CG/JOG) dans l'étude RATIONALE-305
- Dans RATIONALE-305, TIS + CT a démontré un bénéfice significatif en termes de survie globale par rapport à la CT en tant que traitement de première intention, chez tous les patients randomisés (rapport de risque [HR]=0,80; IC à 95 % : 0,70, 0,92; P=0,001) et les patients avec un score TAP ≥ 5 % (HR=0,71; IC à 95 % : 0,58, 0,86)^{1,2}
- Dans les CG/JOG avancés, le score PD-L1 basé sur le CPS utilisant un mélange d'expression de cellules immunitaires et tumorales a montré une valeur prédictive pour les inhibiteurs de point de contrôle^{3,4}
- Dans cette analyse post-hoc exploratoire, nous rapportons les résultats de la SG et de la SSP dans les sous-groupes PD-L1 définis par le score TAP et CPS ainsi que la concordance du TAP et CPS de RATIONALE-305 à plusieurs seuils (1 % versus 1, 5 % versus 5 et 10 % versus 10)

Méthodes

Schéma de l'étude

- Comme décrit précédemment, RATIONALE-305 (NCT03777657) était une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, internationale^{1,2}
- L'expression de PD-L1 a été évaluée de manière prospective par un laboratoire central à l'aide du score TAP (coloré par le test VENTANA PD-L1 [SP263]) et réévalué post-hoc par CPS (hors indication pour le test VENTANA PD-L1 [SP263])
- La SG en fonction de seuils de score PD-L1 exploratoires (TAP : 1 %, 10 %; CPS : 1, 5, 10), la concordance entre TAP et CPS à plusieurs seuils et le coefficient de corrélation interclassé (CCI) ont été étudiés
- Le TAP et CPS ont été calculés comme indiqué ci-dessous :

Score TAP (%)

$$\frac{\text{Zone occupée par les cellules tumorales et les cellules immunitaires marquées PD-L1}}{\text{Zone tumorale}} \times 100\%$$

Types de cellules incluses dans le score PD-L1 : cellules tumorales, cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages, histiocytes, cellules dendritiques réticulaires, plasmocytes et neutrophiles)
Méthode de notation : Estimation visuelle de la surface tumorale

CPS

$$\frac{\# \text{Coloration PD-L1 des cellules tumorales et des cellules immunitaires}}{\text{Total} \# \text{cellules tumorales viables}} \times 100$$

Types de cellules incluses dans le score PD-L1 : cellules tumorales, cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages)
Méthode de notation : Comptage des cellules (prend du temps)

Résultats

Prévalence des sous-groupes PD-L1 selon le score TAP ou CPS

- La prévalence était comparable dans tous les groupes selon le score TAP ou CPS sous différents seuils (tableau 1)

Tableau 1. Prévalence des sous-groupes PD-L1 selon le score TAP ou CPS

Statut PD-L1 Score TAP/CPS	Score TAP, n (%) N=997		CPS, n (%) N=974	
	TIS + CT N=501	PBO + CT N=496	TIS + CT N=491	PBO + CT N=483
≥ 1 % / ≥ 1	432 (86,2)	453 (91,3)	420 (85,5)	434 (89,9)
<1 % / <1	69 (13,8)	43 (8,7)	71 (14,5)	49 (10,1)
≥ 5 % / ≥ 5	274 (54,7)	272 (54,8)	254 (51,7)	269 (55,7)
<5 % / <5	227 (45,3)	224 (45,2)	237 (48,3)	214 (44,3)
≥ 10 % / ≥ 10	136 (27,1)	145 (29,2)	151 (30,8)	138 (28,6)
<10 % / <10	365 (72,9)	351 (70,8)	340 (69,2)	345 (71,4)

CPS, score positif combiné; CT, chimiothérapie; PBO, placebo; PD-L1, ligand de mort programmée 1; TAP, positivité de la zone tumorale; TIS, Tisélizumab.

Amélioration de la SG et de la SSP dans les sous-groupes PD-L1 par score TAP et CPS

- Similairement aux résultats précédemment rapportés chez les patients avec un score TAP PD-L1 ≥ 5 %, l'ajout de TIS à la CT comme traitement de première intention pour CG/JOG a amélioré la survie globale et la survie sans progression chez les patients présentant des scores TAP PD-L1 ≥ 10 % et ≥ 1 % (Figure 1 et Figure 2)

Figure 1. Amélioration de la survie globale dans les sous-groupes PD-L1 selon le score TAP et CPS

Statut PD-L1	Événement/Total		HR pour le décès (IC à 95 %)	SG, HR non stratifié (IC à 95 %)
	TIS + CT	PBO + CT		
Score TAP				
≥ 1 %	318/432	370/453	0,78 (0,67 ; 0,90)	0,78 (0,67 ; 0,90)
<1 %	52/69	36/43	0,98 (0,64 ; 1,50)	0,98 (0,64 ; 1,50)
≥ 5 %	192/274	219/272	0,72 (0,59 ; 0,88)	0,72 (0,59 ; 0,88)
<5 %	178/227	187/224	0,91 (0,74 ; 1,12)	0,91 (0,74 ; 1,12)
≥ 10 %	84/136	118/145	0,57 (0,43 ; 0,76)	0,57 (0,43 ; 0,76)
<10 %	286/365	288/351	0,91 (0,77 ; 1,07)	0,91 (0,77 ; 1,07)
CPS				
≥ 1	308/420	356/434	0,78 (0,67 ; 0,91)	0,78 (0,67 ; 0,91)
<1	53/71	39/49	1,01 (0,66 ; 1,52)	1,01 (0,66 ; 1,52)
≥ 5	175/254	211/269	0,73 (0,60 ; 0,89)	0,73 (0,60 ; 0,89)
<5	186/237	184/214	0,89 (0,72 ; 1,09)	0,89 (0,72 ; 1,09)
≥ 10	100/151	111/138	0,68 (0,52 ; 0,90)	0,68 (0,52 ; 0,90)
<10	261/340	284/345	0,87 (0,73 ; 1,03)	0,87 (0,73 ; 1,03)

IC, intervalle de confiance; CPS, score positif combiné; CT, chimiothérapie; HR, rapport de risque; SG, survie globale; PBO, placebo; PD-L1, ligand de mort programmée 1; TAP, positivité de la zone tumorale; TIS, Tisélizumab.

Références

- Moehler M, et al. Présenté à l'ASCO GI 2023; Résumé #286.
- Qiu MZ, et al. *BMJ*. 2024;385:e078876.
- Shitara K, et al. *Nature*. 2022;603:942-948.
- Rha SY, et al. *Lancet Oncol*. 2023;24:1181-1195.

Remerciements

Nous tenons à remercier les investigateurs, le personnel de soutien du site et surtout les patients pour leur participation à cette étude. Cette étude a été sponsorisée par BeiGene. Le soutien à la rédaction médicale a été fourni par Nitya Venkataraman, PhD, de Parexel, avec un financement fourni par BeiGene. Le soutien éditorial, sous la direction des auteurs, a été fourni par Envision Pharma Inc. et financé par BeiGene.

- Lorsqu'il est défini par le TAP ou CPS, le SG entre les bras de traitement était similaire (Figure complémentaire 1)

	TAP ≥ 1 %	CPS ≥ 1	TAP ≥ 5 %	CPS ≥ 5	TAP ≥ 10 %	CPS ≥ 10
HR (IC à 95 %)	0,78 (0,67 ; 0,90)	0,78 (0,67 ; 0,91)	0,72 (0,59 ; 0,88)	0,73 (0,60 ; 0,89)	0,57 (0,43 ; 0,76)	0,68 (0,52 ; 0,90)

Figure 2. Amélioration de la SSP dans les sous-groupes PD-L1 selon le score TAP et CPS

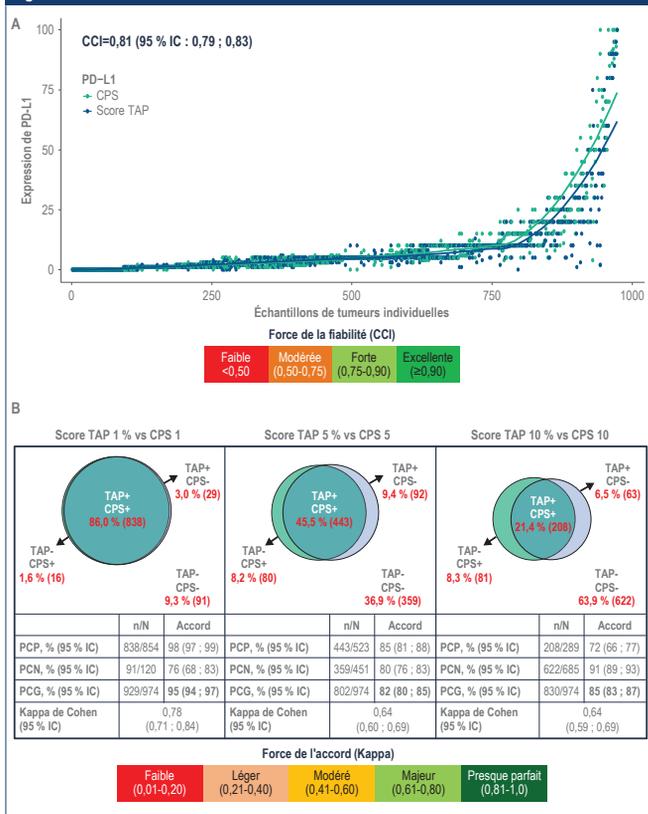
Statut PD-L1	Événement/Total		HR pour le décès (IC à 95 %)	SSP, HR non stratifié (IC à 95 %)
	TIS + CT	PBO + CT		
Score TAP				
≥ 1 %	316/432	364/453	0,78 (0,67 ; 0,91)	0,78 (0,67 ; 0,91)
<1 %	45/69	27/43	0,87 (0,54 ; 1,41)	0,87 (0,54 ; 1,41)
≥ 5 %	189/274	216/272	0,69 (0,57 ; 0,84)	0,69 (0,57 ; 0,84)
<5 %	172/227	179/224	0,92 (0,75 ; 1,14)	0,92 (0,75 ; 1,14)
≥ 10 %	88/136	119/145	0,56 (0,42 ; 0,74)	0,56 (0,42 ; 0,74)
<10 %	273/365	272/351	0,90 (0,76 ; 1,06)	0,90 (0,76 ; 1,06)
CPS				
≥ 1	303/420	348/434	0,77 (0,66 ; 0,90)	0,77 (0,66 ; 0,90)
<1	49/71	36/49	0,80 (0,52 ; 1,23)	0,80 (0,52 ; 1,23)
≥ 5	179/254	212/269	0,73 (0,60 ; 0,90)	0,73 (0,60 ; 0,90)
<5	173/237	172/214	0,82 (0,67 ; 1,02)	0,82 (0,67 ; 1,02)
≥ 10	102/151	107/138	0,69 (0,53 ; 0,91)	0,69 (0,53 ; 0,91)
<10	250/340	277/345	0,82 (0,69 ; 0,97)	0,82 (0,69 ; 0,97)

IC, intervalle de confiance; CPS, score positif combiné; CT, chimiothérapie; HR, rapport de risque; PBO, placebo; PD-L1, ligand de mort programmée 1; SSP, survie sans progression; TAP, positivité de la zone tumorale; TIS, Tisélizumab.

Concordance pour le score TAP et CPS dans le CG/JOG

- D'après le CCI, une bonne corrélation entre la TAP et CPS a été observée (CCI=0,81; IC à 95 % : 0,79 ; 0,83) (Figure 3A)
- Le score TAP et CPS ont montré une concordance substantielle (Figure 3B)

Figure 3. Concordance entre le score TAP et CPS



IC, intervalle de confiance; CPS, score positif combiné; CCI, coefficient de corrélation interclassé; PCP, pourcentage de concordance positive; PCG, pourcentage de concordance globale; PD-L1, ligand de mort programmée 1; PCP, pourcentage de concordance positive; TAP, positivité de la zone tumorale.

Des informations complémentaires sont disponibles en téléchargement en scannant le code QR (Quick Response) suivant à droite.

