

Tislélizumab + chimiothérapie (CT) versus placebo + CT dans l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (JOG/CG) avancé ou métastatique sans surexpression HER2 (HER2-négatif): Étude RATIONALE-305 – Actualisation après 36 mois de suivi

Auteurs: Ludovic Evesque,^{1*} Marcia Cruz Correa,² Do-Youn Oh,³ Ken Kato,⁴ Josep Tabernero,⁵ Anastasia V Zimina,⁶ Yuxian Bai,⁷ Jianhua Shi,⁸ Keun-Wook Lee,⁹ Hidekazu Hirano,¹⁰ David Spigel,¹¹ Lucjan Wyrwicz,¹² Roberto Pazo Cid,¹³ Antonio Cubillo Gracián,¹⁴ Liyun Li,¹⁵ Yaling Xu,¹⁶ Tao Sheng,¹⁷ Silu Yang,¹⁵ Rui-Hua Xu,¹⁸ Markus Moehler¹⁹ au nom des chercheurs de l'étude RATIONALE-305
* Orateur

Affiliations: ¹Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; ²University of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico; ³Seoul National University Hospital, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University Graduate School, Seoul, South Korea; ⁴Department of Head and Neck, Esophageal Medical Oncology and Gastrointestinal Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ⁵Medical Oncology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ⁶BHI of Omsk Region Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia; ⁷Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China; ⁸Linyi Cancer Hospital, Linyi, China; ⁹Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, South Korea; ¹⁰Gastrointestinal Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ¹¹Sarah Cannon Research Institute, Tennessee Oncology, PLLC, Nashville, TN, USA; ¹²Narodowy Instytut Onkologii, Warsaw, Poland; ¹³Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ¹⁴Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain; ¹⁵BeiGene (Beijing) Co., Ltd, Beijing, China; ¹⁶BeiGene (Shanghai) Co., Ltd, Shanghai, China; ¹⁷BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA; ¹⁸Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center of Cancer Medicine, Research Unit of Precision Diagnosis and Treatment for Gastrointestinal Cancer, Chinese Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China; ¹⁹Gastrointestinal Oncology, Johannes Gutenberg-University Clinic, Mainz, Germany.

UN RÉSUMÉ

Introduction: L'association tislélizumab (TIS, un anticorps Anti PD1) + CT a démontré un avantage significatif sur la survie globale (SG) par rapport à l'association placebo (PBO) + CT comme traitement de première ligne (1L) du cancer JOG/CG avancé parmi l'ensemble des patients randomisés (risque relatif [RR], 0,80) et les patients présentant une surexpression tumorale de PD-L1 (tumor area positivity, TAP) $\geq 5\%$ (RR, 0,71) dans l'étude de phase III RATIONALE-305 (NCT03777657). Les taux de SG à 2 ans pour TIS + CT vs PBO + CT étaient de 32,7 % contre 23,4 %, respectivement. Nous rapportons l'efficacité et la tolérance après un suivi d'au moins 3 ans.

Patients et méthodes: Les adultes atteints de JOG/CG non traité, HER2-négatif, localement avancé, non résecable ou métastatique, ont été randomisé (1:1) pour recevoir du TIS 200 mg ou un PBO par voie intraveineuse toutes les 3 semaines + CT choisie par l'investigateur (oxaliplatine + capécitabine ou cisplatine + 5-fluorouracile). Le score TAP a été évalué dans le tissu tumoral à l'aide du test VENTANA PD-L1 (SP263). Le critère de jugement principal était la SG chez tous les patients randomisés et chez ceux qui présentaient un score PD-L1 TAP $\geq 5\%$. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, le taux de réponse objective, la durée de la réponse (DdR), selon les critères RECIST version 1.1, ainsi que la tolérance.

Résultats: Au total, 997 patients ont été randomisés (TIS + CT, n = 501; PBO + CT, n = 496). Après plus de 3 ans de suivi (minimum : 36,6 mois), les gains en SG, SSP et DdR de TIS + CT vs PBO + CT

(Tableau) ont été maintenus. Les événements indésirables associés au traitement (EIAT) de grade ≥ 3 se sont avérés similaires dans les deux groupes, survenant chez 269/498 patients (54,0 %) traités par TIS + CT et chez 246/494 patients (49,8 %) traités par PBO + CT. Les EIAT ont entraîné l'abandon du traitement chez 16,7 % vs 8,1 % des patients et ont entraîné les décès de 1,2 % vs 0,4 % des patients dans les groupes TIS + CT et PBO + CT, respectivement.

Conclusion: Après un suivi d'au moins 3 ans, TIS + CT en traitement de 1L JOG/CG a continué à démontrer une amélioration cliniquement significative de la SG, de la SSP et de la DdR comparativement à PBO + CT, sans nouveaux signaux de toxicité. Ces données à long terme appuient encore davantage l'association TIS + CT en tant que nouvelle option de traitement en pour le cancer JOG/CG HER2-négatif avancé.

Tableau

	TIS + CT (n = 501)	PBO + CT (n = 496)
SG médiane, mois (IC à 95 %)	15,0 (13,6 à 16,5)	12,9 (12,1 à 14,1)
RR (IC à 95 %) ^a	0,79 (0,69 à 0,90)	
Taux de SG à 36 mois, % (IC à 95 %)	20,7 (17,1 à 24,4)	13,4 (10,5 à 16,6)
SSP médiane, mois (IC à 95 %) ^b	6,9 (5,7 à 7,2)	6,2 (5,6 à 6,9)
RR (IC à 95 %) ^a	0,79 (0,68 à 0,91)	
SSP à 36 mois (IC à 95 %)	15,0 (11,6 à 18,8)	7,5 (5,1 à 10,5)
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %) ^b	47,3 (42,9 à 51,8)	40,5 (36,2 à 45,0)
DdR médiane, mois (IC à 95 %) ^a	8,6 (7,9 à 11,1)	7,2 (6,0 à 8,5)
Réponse maintenue à 36 mois, % (IC à 95 %)	24,5 (18,8 à 30,6)	14,4 (9,3 à 20,5)

^aStratifié.

^bÉvaluation par l'investigateur.

IC, intervalle de confiance