

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

Ludovic Evesque¹, Marcia Cruz Correa², Do-Youn Oh³, Ken Kato⁴, Josep Taberner⁵, Keun-Wook Lee⁶, Hidekazu Hirano⁷, David Spiegel⁸, Lucjan Wyrwicz⁹, Roberto Pazo Cid¹⁰, Antonio Cubillo Gracián¹¹, Liyun Li¹², Yaling Xu¹³, Tao Sheng¹⁴, Silu Yang¹², Rui-Hua Xu¹⁵, Markus Moehler¹⁶ pour le compte des investigateurs de l'étude RATIONALE-305

¹Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; ²Université de Porto Rico, San Juan, Porto Rico; ³Hôpital universitaire national de Séoul, Institut de recherche sur le cancer, Faculté de médecine de l'université nationale de Séoul, spécialité intégrée en sciences médicales innovantes, École supérieure de l'université nationale de Séoul, Corée du Sud; ⁴Département de la tête et du cou, d'oncologie médicale oesophagienne et d'oncologie médicale gastro-intestinale, Hôpital du centre national du cancer, Tokyo, Japon; ⁵Département d'oncologie médicale, Hôpital universitaire Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne; ⁶Collège de médecine de l'université nationale de Séoul, Hôpital Bundang de l'université nationale de Séoul, Seongnam, Corée du Sud; ⁷Oncologie médicale gastro-intestinale, Hôpital du centre national du cancer, Tokyo, Japon; ⁸Institut de recherche Sarah Cannon, Tennessee Oncology, PLLC, Nashville, TN, États-Unis; ⁹Institut national d'oncologie, Varsovie, Pologne; ¹⁰Hôpital universitaire Miguel Servet, Saragosse, Espagne; ¹¹Hôpital universitaire HM Sanchinarro, Madrid, Espagne; ¹²BeiGene (Beijing) Co., Ltd, Beijing, Chine; ¹³BeiGene (Shanghai) Co., Ltd, Shanghai, Chine; ¹⁴BeiGene, Inc., San Mateo, CA, États-Unis; ¹⁵Département d'oncologie médicale, Centre de cancérologie de l'université Sun Yat-sen, Laboratoire national d'oncologie clé du sud de la Chine, Centre d'innovation collaborative en cancérologie, Unité de recherche sur le diagnostic et le traitement de précision du cancer gastro-intestinal, Académie chinoise des sciences médicales, Guangzhou, Chine; ¹⁶Oncologie gastro-intestinale, Clinique universitaire Johannes Gutenberg, Mayence, Allemagne



- Après un suivi minimum de 3 ans, TIS (BGB-A317) + CT en tant que traitement de première intention dans le cancer CG/JOG ont continué à démontrer des améliorations cliniquement significatives de la survie globale (SG), de la survie sans progression (SSP) et de la durée de réponse (DDR) par rapport au PBO + CT, sans nouvelles préoccupations en matière de tolérance
- Ces données à long terme soutiennent davantage le TIS + CT comme nouvelle option de traitement de première intention pour les patients présentant un CG/JOG avancé avec statut HER2 négatif

Conclusions

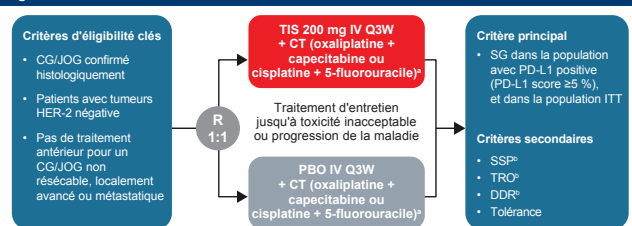
Contexte

- Les CG/JOG figurent parmi les types de cancer les plus courants dans le monde, représentant respectivement les 6e et 7e causes de décès par cancer pour les cancers gastrique et oesophagien¹
- L'inhibition du point de contrôle avec des inhibiteurs de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) en combinaison avec la CT a montré une amélioration de la survie de CG/JOG par rapport à la chimiothérapie seule²⁻⁴
- TIS (anticorps anti-PD-1) + CT a démontré un bénéfice significatif sur la survie globale par rapport à PBO + CT comme traitement de première intention pour les maladies avancées CG/JOG chez tous les patients randomisés (rapport de risque [HR]=0,80; à l'analyse finale) et chez les patients avec un score de TAP (PD-L1) ≥ 5 (HR=0,74; lors de l'analyse intermédiaire) dans l'étude de phase 3 RATIONALE-305 (NCT0377657)⁵
- Les taux de SG à deux ans pour TIS + CT versus PBO + CT dans l'étude RATIONALE-305 étaient de 32,7% versus 23,4%, respectivement⁶
- Nous rapportons ici l'efficacité et la tolérance de RATIONALE-305 après un suivi minimum de 3 ans

Méthodes

- L'étude RATIONALE-305 est une étude internationale de phase 3 randomisée, en double aveugle (Figure 1)
- Le score de TAP a été évalué dans le tissu tumoral à l'aide du test VENTANA PD-L1 (SP263)

Figure 1. Schéma de l'étude



CT : capecitabine 1300 mg/m² le jour 1 + oxaliplatine 1000 mg/m² deux fois par jour les jours 1 et 14, Q3W; cisplatine 80 mg/m² le jour 1 + 5-fluorouracile 800 mg/m² les jours 1 à 5, Q3W. ^aChimiothérapie évaluée selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides v1.1. ^bCT : capecitabine 1300 mg/m² le jour 1 + oxaliplatine 1000 mg/m² deux fois par jour les jours 1 et 14, Q3W; cisplatine 80 mg/m² le jour 1 + 5-fluorouracile 800 mg/m² les jours 1 à 5, Q3W. ^cCT : capecitabine 1300 mg/m² le jour 1 + oxaliplatine 1000 mg/m² deux fois par jour les jours 1 et 14, Q3W; cisplatine 80 mg/m² le jour 1 + 5-fluorouracile 800 mg/m² les jours 1 à 5, Q3W. ITT : intention de traiter; N, nombre de patients; TIS, tislélizumab; TRO, taux de réponse objective; SG, survie globale; PBO, placebo; PD-L1, ligand de mort programmée 1; SSP, survie sans progression; DDR, durée de réponse; CT, chimiothérapie; HR, rapport de risque; ITT, intention de traiter; mo, mois; SG, survie globale; PBO, placebo; PD-L1, ligand de mort programmée 1; TAP, positivité de la zone tumorale; TIS, tislélizumab.

Résultats

Disposition du patient

- Parmi les 1657 patients screenés, un total de 997 patients ont été randomisés (TIS + CT, n=501; PBO + CT, n=496)
- Après 3 ans de suivi (suivi minimum, 36,6 mois), 23 (4,6%) des patients traités par TIS + CT et 10 (2,0%) patients traités avec PBO + CT restent sous traitement

Efficacité

- Améliorations de la SG, de la SSP et de la DDR avec TIS + CT versus PBO + CT ont été maintenues au suivi à 3 ans (Tableau 1)
- Chez tous les patients, et aux points limites du score TAP PD-L1 prédéfinis, la survie globale a été améliorée avec TIS + CT versus PBO + CT (Figure 2)
- Un bénéfice en termes de survie globale a été observé dans tous les sous-groupes prédéfinis (Figure 3)
- Parmi les 273 (54,5%) patients traités par TIS + CT versus 300 (60,5%) patients traités avec PBO + CT ayant reçu des thérapies anticancéreuses ultérieures, 258 (51,5%) versus 286 (57,7%) ont reçu une chimiothérapie, 156 (31,1%) versus 165 (33,3%) ont reçu une thérapie ciblée, 65 (13,0%) versus 98 (19,8%) ont reçu une immunothérapie et 15 (3,0%) versus 19 (3,8%) ont reçu d'autres thérapies, respectivement

Tableau 1. Résultats d'efficacité après 3 ans de suivi^a

| | TIS + CT n=501 | PBO + CT n=496 |
|--|-------------------|-------------------|
| SG médiane, mois (IC à 95%) | 15,0 (13,6; 16,5) | 12,9 (12,1; 14,1) |
| HR (IC à 95%) ^b | 0,79 (0,69; 0,90) | |
| Taux de SG à 36 mois, % (95% IC) | 20,7 (17,1; 24,4) | 13,4 (10,5; 16,6) |
| SSP médiane, mois (IC à 95%)^c | 6,9 (5,7; 7,2) | 6,2 (5,6; 6,9) |
| HR (IC à 95%) ^b | 0,79 (0,68; 0,91) | |
| Taux de SSP à 36 mois, % (95% IC) | 15,0 (11,6; 18,8) | 7,5 (5,1; 10,5) |
| TRO confirmé, % (IC à 95%)^d | 47,3 (42,9; 51,8) | 40,5 (36,2; 45,0) |
| DDR médiane (interventions confirmées), mois (IC à 95%) | 8,6 (7,9; 11,1) | 7,2 (6,0; 8,5) |
| Restant en réponse à 36 mois, % (95% IC) | 24,5 (18,8; 30,6) | 14,4 (9,3; 20,5) |

^aNombre d'analyse en ITT. ^bAsie de l'Est (y compris Taïwan) vs le reste du monde; expression de PD-L1 et présence de métastases péritonéales. ^cCalculé par l'investigateur. ^dIC, intervalle de confiance; CT, chimiothérapie; EOCG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, rapport de risque; ITT, intention de traiter; mo, mois; SG, survie globale; PBO, placebo; PD-L1, ligand de mort programmée 1; SSP, survie sans progression; TIS, tislélizumab.

Références

- Bray F, et al. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263.
- Qiu M, et al. *BMJ*. 2024;385:e078876.
- Jiangning Y, et al. *J Clin Oncol*. 2024;42(17):2012-2020.
- Rha SY, et al. *Lancet Oncol*. 2023;24(11):1181-1195.
- Smith D, et al. Présenté à JFHD0 2024; Résumé P.005.

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 réaction médicale a été fourni par Lauren D. Van Wassenhove, 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.

Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale après 3 ans de suivi

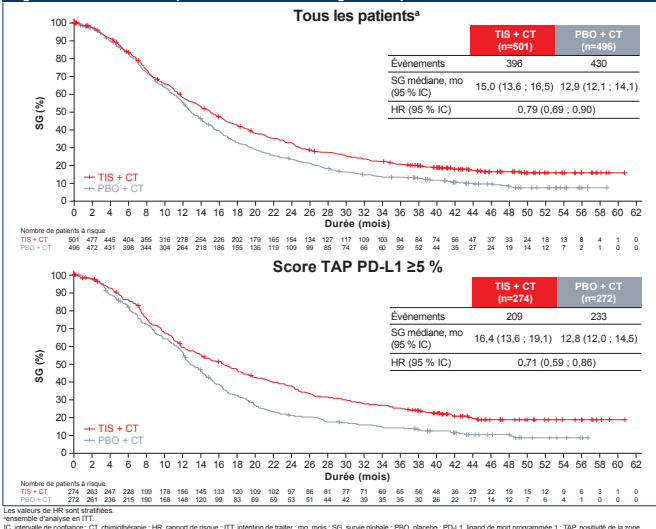
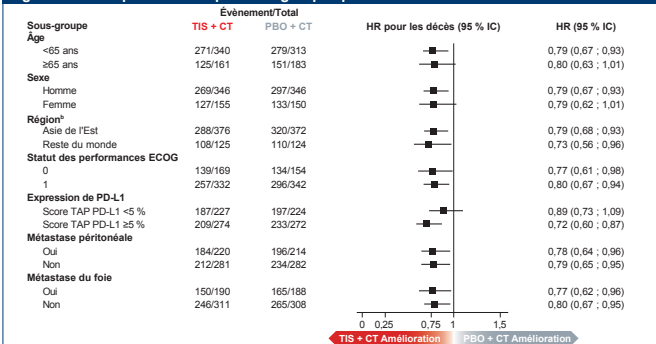


Figure 3. Forest plot de la SG par sous-groupe après 3 ans de suivi^a



^aLes valeurs de HR ne sont pas stratifiées. ^bAsie de l'Est (y compris Taïwan) vs le reste du monde; expression de PD-L1 et présence de métastases péritonéales. ^cCalculé par l'investigateur. ^dIC, intervalle de confiance; CT, chimiothérapie; EOCG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, rapport de risque; ITT, intention de traiter; mo, mois; SG, survie globale; PBO, placebo; PD-L1, ligand de mort programmée 1; TAP, positivité de la zone tumorale; TIS, tislélizumab.

Tolérance

- La tolérance a été maintenue après un suivi de 3 ans (tableau 2)
- Le nombre d'événements indésirables liés au traitement (EILT), d'EILT de grade ≥ 3 et d'événements indésirables liés au traitement ayant conduit à une modification de la dose étaient similaires dans les deux groupes.
- Les effets indésirables les plus fréquents de grade ≥ 3 étaient une diminution du nombre de neutrophiles et de plaquettes

Tableau 2. Tolérance au suivi à 3 ans^a

| n (%) | TIS + CT n=498 | PBO + CT n=494 |
|---|----------------------|----------------------|
| Patients avec ≥ 1 EILT pour n'importe quel composant du traitement | 483 (97,0) | 476 (96,4) |
| EILT de grade ≥ 3 | 269 (54,0) | 246 (49,8) |
| Survenant à une incidence $\geq 5\%$ | | |
| Diminution du nombre de neutrophiles | 59 (11,8) | 57 (11,5) |
| Diminution du nombre de plaquettes | 56 (11,2) | 57 (11,5) |
| Neutropénie | 33 (6,6) | 34 (6,9) |
| Anémie | 25 (5,0) | 37 (7,5) |
| EILT graves liés à l'utilisation de tout composant du traitement | 113 (22,7) | 72 (14,6) |
| EILT conduisant à un arrêt du traitement | 83 (16,7) | 40 (8,1) |
| EILT entraînant une modification de la dose de tout composant du traitement | 381 (76,5) | 375 (75,9) |
| EILT conduisant à un décès^b | 6 (1,2) ^c | 2 (0,4) ^d |

^aLes patients avec ≥ 2 événements pour le même terme préféré n'ont été comptés qu'une seule fois pour le terme préféré. ^bDécès (n=4), cause (n=1), état septique (n=1), hémorragie sous-cutanée (n=1), thrombose (n=2), CT, chimiothérapie; PBO, placebo; EILT, effet secondaire du traitement; TIS, tislélizumab; EILT, événement indésirable lié au traitement.