

Étude RATIONALE-306 comparant le Tislélizumab (TIS) + chimiothérapie (CT) versus placebo (PBO) + CT dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé ou métastatique : analyse des résultats selon différents scores d'expression de PD-L1

Auteurs : David Tougeron,^{1*} Eric Raymond,² Jianming Xu,³ Ken Kato,⁴ Richard Hubner,⁵ Yongqian Shu,⁶ Sook Ryun Park,⁷ Takashi Kojima,⁸ Lucjan Wyrwicz,⁹ Karen Geboes,¹⁰ Eric Van Cutsem,¹¹ Roberto Pazo Cid,¹² Aziz Zaanani,¹³ Sue-Anne McLachlan,¹⁴ Hongqian Wu,¹⁵ Jingwen Shi,¹⁶ Liyun Li,¹⁷ Shican Yan,¹⁷ Harry H. Yoon,¹⁸ au nom des chercheurs de l'étude RATIONALE-306

* Orateur

Affiliations: ¹CHU de Poitiers, Service d'hépatogastro-entérologie, Poitiers, France; ²Centre Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France; ³Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China; ⁴National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ⁵Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust/Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, UK; ⁶The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China; ⁷Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁸National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan; ⁹Maria Skłodowska-Curie National Cancer Research Institute, Warsaw, Poland; ¹⁰Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France; ¹¹UZ Gent, Gent, Belgium; ¹²University Hospitals Gasthuisberg / Leuven & KU Leuven, Leuven, Belgium; ¹³Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ¹⁴Hôpital Européen Georges Pompidou, Digestive Oncology, Paris, France; ¹⁵St Vincent's Hospital Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ¹⁶Global Statistics and Data Science, BeiGene USA, Inc., Ridgefield Park, NJ, USA; ¹⁷Clinical Biomarker, BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, China; ¹⁸Clinical Development, BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, China; ¹⁹Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

UN RÉSUMÉ

Introduction: L'association TIS (un anticorps anti-mort cellulaire programmée 1) + CT a démontré une amélioration significative sur la survie globale (SG) par rapport à l'association PBO + CT comme traitement de première ligne (1L) dans le CEO avancé dans la population globale (risque relatif [RR] stratifié, 0,66) et les patients présentant un score PD-L1 positif au niveau tumorale (*tumor area positivity*, TAP) $\geq 10\%$ (RR stratifié, 0,62) dans l'étude de phase III RATIONALE-306 (NCT03783442). Le gain en SG est maintenu après 3 ans de suivi. Nous rapportons ici des analyses exploratoires de la SG en fonction du statut d'expression de PD-L1 et la concordance du score PD-L1 TAP et du *combined positive score* (CPS).

Patients et méthodes: Les patients adultes avec un CEO avancé ont été randomisés (1:1) entre TIS 200 mg par voie intraveineuse ou un PBO toutes les 3 semaines plus une CT à la discrétion de l'investigateur (sels de platine + fluoropyrimidine ou sels de platine + paclitaxel) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était la SG. Les échantillons de tissu tumoraux ont été analysés par le test VENTANA PD-L1 (SP263). L'expression de PD-L1 a été évaluée selon le score TAP puis réévaluée à posteriori à l'aide du CPS. La SG selon différents seuils de PD-L1, la concordance entre les scores TAP et le CPS à des seuils multiples, le coefficient de corrélation interclasse (CCI) et le kappa de Cohen ont été étudiés.

Résultats: Parmi les 647 patients inclus, le statut PD-L1 était évaluable chez 542 patients pour le TAP et chez 537 patients pour le CPS. 223/34%, 135/21%, 123/19% et 61/9% des patients présentaient un score PD-L1 TAP $\geq 10\%$, 5 à $< 10\%$, 1 à $< 5\%$ et $< 1\%$, respectivement. Après un suivi d'au moins 3 ans, une amélioration de la SG avec le TIS + CT par rapport au PBO + CT est observée dans les sous-groupes PD-L1 avec un score TAP $\geq 1\%$ (**Tableau**). Les résultats de la SG selon les scores TAP versus CPS étaient similaires. Le CCI entre le TAP et le CPS était élevé de 0,85 (intervalle de confiance [IC] à

95 %, 0,80 à 0,88). Les scores TAP et CPS ont montré une concordance substantielle dans le pourcentage global de concordance et le kappa de Cohen.

Conclusion: Les résultats exploratoires des sous-groupes selon l'expression de PD-L1, avec les résultats antérieurs dans la population globale, confortent l'association TIS + CT comme nouvelle option de traitement de 1^{ère} ligne pour les patients atteints d'un CEO avancé. La concordance entre les méthodes de cotation TAP et CPS indique que les deux constituent des mesures cliniques fiables de l'expression de PD-L1 chez les patients atteints d'un CEO.

Tableau

Statut PD-L1	Événement/Total		SG, rapport de risque non stratifié (IC à 95 %)
	TIS + CT	PBO + CT	
Score TAP			
≥ 10 %	90/116	85/107	0,71 (0,53 à 0,95)
5 à < 10 %	38/56	66/79	0,50 (0,33 à 0,75)
1 à < 5 %	50/59	56/64	0,86 (0,59 à 1,26)
< 1 %	32/36	22/25	1,21 (0,70 à 2,08)
Inconnu	40/59	35/48	0,65 (0,41 à 0,02)
CPS			
≥ 10	85/115	93/113	0,64 (0,48 à 0,86)
5 à < 10	39/54	51/61	0,72 (0,47 à 1,09)
1 à < 5	52/64	60/73	0,71 (0,49 à 1,03)
< 1	28/31	23/26	1,36 (0,78 à 2,38)
Inconnu	43/62	37/50	0,66 (0,42 à 1,02)
Concordance PD-L1 entre les scores TAP et CPS		Pourcentage global d'accord (IC à 95 %)	Kappa de Cohen (IC à 95 %)
TAP 1 % vs CPS de 1		97 (96 à 98)	0,85 (0,77 à 0,92)
TAP 5 % vs CPS de 5		85 (82 à 88)	0,67 (0,60 à 0,73)
TAP 10 % vs CPS de 10		89 (87 à 92)	0,78 (0,72 à 0,83)