

# 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

David Tougeron,<sup>1</sup> Jianming Xu,<sup>2</sup> Ken Kato,<sup>3</sup> Richard Hubner,<sup>4</sup> Sook Ryun Park,<sup>5</sup> Takashi Kojima,<sup>6</sup> Lucjan Wyrwicz,<sup>7</sup> Karen Geboes,<sup>8</sup> Eric Van Cutsem,<sup>9</sup> Roberto Pazo Cid,<sup>10</sup> Aziz Zaanan,<sup>11</sup> Sue-Anne McLachlan,<sup>12</sup> Hongqian Wu,<sup>13</sup> Jingwen Shi,<sup>14</sup> Liyun Li,<sup>15</sup> Shican Yan,<sup>16</sup> Harry H. Yoon,<sup>16</sup> pour le compte des investigateurs de l'étude RATIONALE-306  
<sup>1</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Service d'hépatogastro-entérologie, Poitiers, France ; <sup>2</sup>Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Pékin, Chine ; <sup>3</sup>National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japon ; <sup>4</sup>Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust/Division of Cancer Studies, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni ; <sup>5</sup>Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Séoul, République de Corée ; <sup>6</sup>National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japon ; <sup>7</sup>Maria Skłodowska-Curie National Cancer Research Institute, Varsovie, Pologne ; <sup>8</sup>UZ Gent, Gand, Belgique ; <sup>9</sup>University Hospitals Gasthuisberg/Leuven et KU Leuven, Leuven, Belgique ; <sup>10</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Saragosse, Espagne ; <sup>11</sup>Hôpital Européen Georges Pompidou, Digestive Oncology, Paris, France ; <sup>12</sup>St Vincent's Hospital Melbourne/Leuven, VIC, Australie ; <sup>13</sup>Global Statistics and Data Science, BeiGene USA, Inc., Ridgefield Park, NJ, États-Unis ; <sup>14</sup>Clinical Biomarker, BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, Chine ; <sup>15</sup>Clinical Development, BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, Chine ; <sup>16</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, États-Unis



## 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 carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO).
- Le TIS + CT a amélioré la survie globale (SG) chez les patients avec des scores TAP de PD-L1 de 1 à <5%, 5 à <10%, ainsi que le score TAP prédéfini ≥10%, et une survie sans progression (SSP) améliorée quelle que soit l'expression de PD-L1
- Des bénéfices comparables en termes de SG et de SSP ont été observés dans les sous-groupes PD-L1 en fonction du score CPS
- Score TAP et CPS aux seuils correspondants (1% versus 1, 5% versus 5, 10% versus 10) ont montré une concordance substantielle dans le CEO
- Ces résultats issus du suivi de 3 ans soutiennent davantage les bénéfices thérapeutiques du TIS + CT par rapport au PBO + CT en tant que traitement de première intention du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO), ainsi que l'interchangeabilité des scores TAP et CPS dans la mesure de l'expression de PD-L1 dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

## Contexte

- Le score TAP de PD-L1 est un système de notation de zone évaluant à la fois les cellules immunitaires et tumorales. Le score TAP a été développé analytiquement et validé pour le CEO avancé dans l'étude RATIONALE-306
- Dans l'étude RATIONALE-306, le TIS + CT a démontré une amélioration significative de la SG chez tous les patients randomisés (rapport de risque [HR]=0,70 ; IC à 95% : 0,59, 0,83) et patients ayant un score TAP de PD-L1 ≥10% (HR=0,70 ; IC à 95% : 0,52, 0,95) par rapport au PBO + CT, avec un bénéfice en survie globale qui se maintient à 3 ans<sup>1</sup>
- Dans le cas du CEO avancé, le CPS en tant qu'expression mixte de PD-L1 dans les cellules immunitaires et tumorales individuelles a pu prédire les réponses aux inhibiteurs de point de contrôle<sup>2,3</sup>
- Dans ces analyses post-hoc exploratoires issues d'un suivi minimum de 3 ans, nous rapportons les résultats de SG et de SSP dans les sous-groupes PD-L1 définis par les scores TAP et CPS ainsi que la concordance du TAP et du CPS de RATIONALE-306 à plusieurs seuils

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

	TAP 1% à <5%	CPS 1 à <5	TAP 5% à <10%	CPS 5 à <10	TAP ≥10%	CPS ≥10
HR (IC à 95%)	0,86 (0,59 ; 1,26)	0,71 (0,49 ; 1,03)	0,50 (0,33 ; 0,75)	0,72 (0,47 ; 1,09)	0,71 (0,53 ; 0,95)	0,64 (0,48 ; 0,86)

- Une amélioration de la SSP avec le TIS + CT versus le PBO + CT a été observée dans tous les sous-groupes PD-L1 (Figure 2)

Figure 2. Amélioration de la SSP dans les sous-groupes PD-L1 en fonction du score TAP et CPS

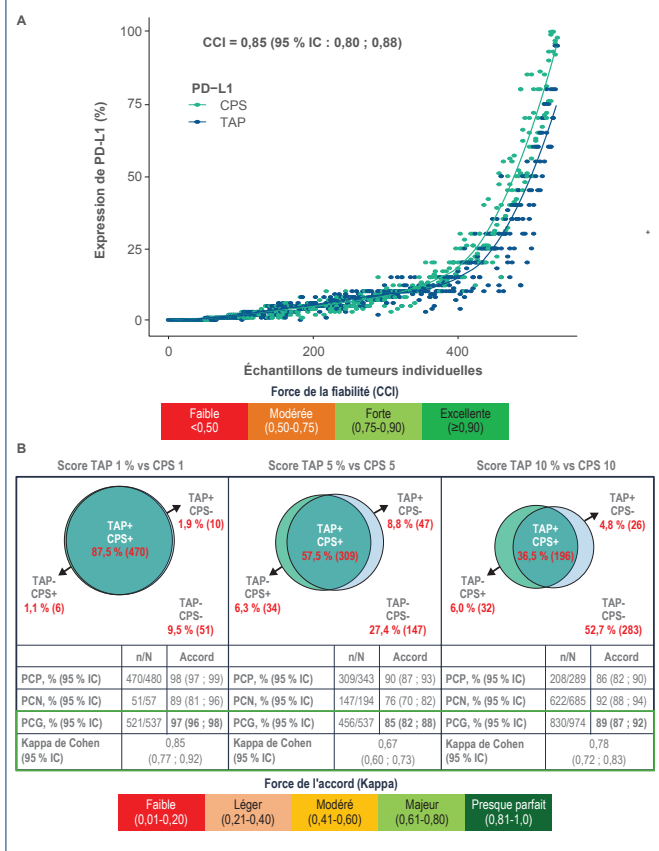
Statut PD-L1	Événement/Total		HR pour le décès (IC à 95%)	SSP, non stratifiée HR (IC à 95%)
	TIS + CT	PBO + CT		
<b>TAP score</b>				
≥10%	81/116	93/107		0,49 (0,36 ; 0,67)
5% to <10%	38/56	60/79		0,52 (0,34 ; 0,79)
1% to <5%	45/59	52/64		0,74 (0,49 ; 1,11)
<1%	27/36	22/25		0,83 (0,47 ; 1,46)
Inconnu	42/59	34/48		0,79 (0,50 ; 1,25)
<b>CPS</b>				
≥10	80/115	97/113		0,45 (0,33 ; 0,61)
5 to <10	41/54	49/61		0,74 (0,48 ; 1,12)
1 to <5	44/64	56/73		0,66 (0,44 ; 0,98)
<1	23/31	23/26		0,76 (0,42 ; 1,35)
Inconnu	45/62	36/50		0,79 (0,51 ; 1,23)

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

## Concordance pour le score TAP et CPS dans le CEO

- D'après le CCI, une bonne corrélation entre le TAP et CPS a été observée (CCI=0,85 ; IC à 95% : 0,80, 0,88) (Figure 3A)
- Les scores 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 interclassée ; PCN, pourcentage de concordance négative ; PCG, pourcentage de concordance globale ; PD-L1, ligand 1 de mort programmée ; PCP, pourcentage de concordance positive ; TAP, positivité de la zone tumorale.

## Méthodes

### Schéma de l'étude

- Comme décrit précédemment, RATIONALE-306 (NCT03783442) était une étude internationale de phase 3, randomisée, en double aveugle<sup>1</sup>
- 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 avec différents seuils PD-L1, la concordance entre le TAP et le CPS à plusieurs seuils, le coefficient de corrélation interclassée (CCI) et le Kappa de Cohen ont été étudiés
- Le TAP et CPS ont été calculés comme indiqué ci-dessous :

**Score TAP (%)**

Zone occupée par les cellules tumorales et les cellules immunitaires marquées PD-L1

Zone tumorale × 100%

Types de cellules inclus dans le score PD-L1 : cellules tumorales, cellules immunitaires (y compris les lymphocytes, les macrophages, les histiocytes, les cellules dendritiques réticulaires, les plasmocytes et les neutrophiles)

Méthode de notation : Estimation visuelle de la surface tumorale

**CPS**

Nbre de cellules tumorales et de cellules immunitaires marquées PD-L1

Nombre total de cellules tumorales viables × 100

Types de cellules incluses dans le score PD-L1 : cellules tumorales, cellules immunitaires (y compris les lymphocytes et les macrophages)

Méthode de notation : Comptage des cellules (chronophage)

## Résultats

### Prévalence des sous-groupes PD-L1 en fonction du score TAP ou CPS

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

Tableau 1. Prévalence des sous-groupes PD-L1 en fonction du score TAP ou CPS

Score TAP du statut PD-L1/CPS	Score TAP, n (%)		CPS, n (%)	
	TIS + CT N=267	PBO + CT N=275	TIS + CT N=264	PBO + CT N=273
≥10 %/≥10	116 (43,4)	107 (38,9)	115 (43,6)	113 (41,4)
5 % à <10 %/5 à <10	56 (21,0)	79 (28,7)	54 (20,5)	61 (22,3)
1 % à <5 %/1 à <5	59 (22,1)	64 (23,3)	64 (24,2)	73 (26,7)
<1 %/<1	36 (13,5)	25 (9,1)	31 (11,7)	26 (9,5)

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

### Amélioration de la SG et de la SSP dans les sous-groupes PD-L1 en fonction du score TAP et CPS

- Après un suivi minimum de 3 ans, une amélioration de la survie globale avec le TIS + CT versus le PBO + CT a été observée dans les sous-groupes PD-L1 avec un score TAP ≥1% ou CPS ≥1 (Figure 1)
- Le petit sous-groupe avec score TAP <1% ou CPS <1 a limité l'interprétation des données d'efficacité

Figure 1. Amélioration de la SG dans les sous-groupes PD-L1 en fonction score TAP et CPS

Statut PD-L1	Événements/Total		HR pour le décès (IC à 95%)	SG, HR non stratifié (IC à 95%)
	TIS + CT	PBO + CT		
<b>Score TAP</b>				
≥10%	90/116	85/107		0,71 (0,53 ; 0,95)
5% à <10%	38/56	66/79		0,50 (0,33 ; 0,75)
1% à <5%	50/59	56/64		0,86 (0,59 ; 1,26)
<1%	32/36	22/25		1,21 (0,70 ; 2,08)
Inconnu	40/59	35/48		0,65 (0,41 ; 1,02)
<b>CPS</b>				
≥10	88/115	93/113		0,64 (0,48 ; 0,86)
5 à <10	39/54	51/61		0,72 (0,47 ; 1,09)
1 à <5	52/64	60/73		0,71 (0,49 ; 1,03)
<1	28/31	23/26		1,36 (0,78 ; 2,38)
Inconnu	43/62	37/50		0,66 (0,42 ; 1,02)

IC, Intervalle de confiance ; CPS, score positif combiné ; CCI, coefficient de corrélation interclassée ; HR, rapport de risque ; SG, survie globale ; PBO, placebo ; PD-L1, ligand 1 de mort programmée ; TAP, positivité de la zone tumorale ; TIS, tislélizumab.

## Références

- Xu J, et al. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):483-495.
- Sun JM, et al. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771.
- Kato K, et al. *Cancer Med*. 2024;13(9):e7235.

## Remerciements

Nous tenons à remercier les investigateurs, le personnel de soutien du centre et surtout les patients pour leur participation à cette étude. Cette étude a été commanditée par BeiGene. Le soutien à la rédaction 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.

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

