

Étude internationale de phase 3 évaluant tislélizumab + chimiothérapie (CT) par rapport à un placebo + CT en première ligne de traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé/métastatique: analyse de survie de RATIONALE-306 après 3 ans de suivi

Auteurs: Aziz Zaanan,^{1*} Harry H. Yoon,² Ken Kato,³ Eric Raymond,⁴ Richard Hubner,⁵ Yongqian Shu,⁶ Yueyin Pan,⁷ Yi Jiang,⁸ Jingdong Zhang,⁹ Sook Ryun Park,¹⁰ Takashi Kojima,¹¹ Chen-Yuan Lin,¹² Lucjan Wyrwicz,¹³ David Tougeron,¹⁴ Ryu Ishihara,¹⁵ Liyun Li,¹⁶ Hongqian Wu,¹⁷ Yanyan Peng,¹⁸ Shican Yan,¹⁶ Jianming Xu¹⁹

Affiliations: ¹Hôpital Européen Georges-Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; ²Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ³National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ⁴Centre Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France; ⁵The Christie NHS Foundation Trust and Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, UK; ⁶The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China; ⁷Anhui Provincial Hospital, Hefei, China; ⁸Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, China; ⁹Liaoning Cancer Hospital, Shenyang, China; ¹⁰Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ¹¹National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan; ¹²China Medical University Hospital, and China Medical University, Taichung, Taiwan; ¹³Maria Skłodowska-Curie National Cancer Research Institute, Warsaw, Poland; ¹⁴CHU de Poitiers, Poitiers, France; ¹⁵Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan; ¹⁶Clinical Development, BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, China; ¹⁷Global Statistics and Data Science, BeiGene USA, Inc., Ridgefield Park, NJ, USA; ¹⁸Clinical Biomarker, BeiGene (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai, China; ¹⁹Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China.

UN RÉSUMÉ

Introduction: RATIONALE-306 (NCT03783442) est la première étude internationale à évaluer le tislélizumab (TIS), un anticorps anti-PD1, en combinaison avec une bi-chimiothérapie (CT) à base de sels de platine dans le traitement de première ligne (1L) du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé/métastatique. Lors de l'analyse intermédiaire (AI), l'association TIS + CT a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG) par rapport à placebo (PBO) + CT, avec un profil d'innocuité gérable. Nous rapportons ici les données d'efficacité et d'innocuité mises à jour avec un suivi d'au moins 3 ans.

Patients et méthodes: Les patients éligibles étaient des adultes atteints d'un CEO métastatique ou localement avancé non résecable, et n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour une maladie avancée. La randomisation (1:1) était stratifiée selon la région, le traitement antérieur et le type de CT, pour recevoir du TIS 200 mg (bras A) ou un PBO (bras B) par voie intraveineuse toutes les 3 semaines + CT (platine + fluoropyrimidine ou platine + paclitaxel). Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable. Le critère d'évaluation principal était la SG dans la population en intention de traiter. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DdR), ainsi que le profil de tolérance.

Résultats: Au total, 649 patients ont été randomisés entre le bras A (n = 326) et le bras B (n = 323). Après un suivi minimal de 36 mois, une amélioration de la SG était maintenue dans le bras A versus bras B (HR= 0,70 (95 % : 0,59 à 0,83)), de même que la SSP et la DdR (**Tableau**), comme constaté lors de l'AI. L'incidences d'événements indésirables associés au traitement (EIAT) de tout grade (96,6 % vs 96,3 %) ou de grade ≥ 3 (67,0 % vs 64,5 %) se sont avérés comparables entre les bras A et B, respectivement; les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient plus élevés dans le bras A (32,1 %) que dans le bras B (22,1 %). Dans le bras A vs bras B, respectivement, des EIAT graves sont survenus chez 29,9 % vs 19,6 %, respectivement; des EIAT entraînant un décès sont survenus chez 1,9 % et 1,2 % des patients, respectivement.

Conclusion: Après un suivi minimal de 3 ans, l'association TIS + CT 1L a confirmé son efficacité avec une amélioration statistiquement et cliniquement significatives de la SG, la SSP et la DdR par rapport à l'association PBO + CT chez les patients atteints d'un CEO avancé/métastatique, sans nouveau signal de toxicité.

Tableau

	Groupe A : TIS + CT (n = 326)	Groupe B : PBO + CT (n = 323)
SG médiane, mois (IC à 95 %)	17,2 (15,8 à 20,1)	10,6 (9,3 à 12,0)
SG à 24 mois, % (IC à 95 %)	37,9 (32,5 à 43,2)	24,8 (20,1 à 29,8)
SG à 36 mois, % (IC à 95 %)	22,1 (17,6 à 27,0)	14,1 (10,4 à 18,4)
SSP à 24 mois, % (IC à 95 %)	18,1 (13,6 à 23,1)	7,2 (4,4 à 11,0)
SSP à 36 mois, % (IC à 95 %)	15,0 (10,8 à 19,9)	2,9 (1,1 à 6,2)
DoR sur 24 mois, % (IC à 95 %) ^a	19,9 (14,3 à 26,3)	10,1 (5,0 à 17,1)
DdR à 36 mois, % (IC à 95 %) ^a	17,7 (12,3 à 24,0)	5,0 (1,5 à 11,8)

^aParmi les patients répondeurs (bras A, n = 207; bras B, n = 137)
mo, mois