

Étude internationale de phase 3 évaluant tislizumab + 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

Aziz Zaanani¹, Harry H. Yoon², Ken Kato³, Richard Hubner⁴, Sook Ryun Park⁵, Takashi Kojima⁶, Chen-Yuan Lin⁷, Lucjan Wyrwicz⁸, David Tougeron⁹, Ryu Ishihara¹⁰, Liyun Li¹¹, Hongqian Wu¹², Yanyan Peng¹³, Shican Yan¹¹, Jianming Xu¹⁴

¹Hôpital Européen Georges-Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France ; ²Mayo Clinic, Rochester, MN, États-Unis ; ³National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japon ; ⁴The Christie NHS Foundation Trust et Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni ; ⁵Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Séoul, République de Corée ; ⁶National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japon ; ⁷China Medical University Hospital et China Medical University, Taichung, Taïwan ; ⁸Maria Sklodowska-Curie National Cancer Research Institute, Varsovie, Pologne ; ⁹CHU de Poitiers, Poitiers, France ; ¹⁰Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japon ; ¹¹Clinical Development, BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, Chine ; ¹²Global Statistics and Data Science, BeiGene USA, Inc., Ridgefield Park, NJ, États-Unis ; ¹³Biomarqueur clinique, BeiGene (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai, Chine ; ¹⁴Cinquième centre médical, hôpital général chinois PLA, Pékin, Chine



- Après un minimum de 3 ans de suivi, traitement de première intention (1I) par Tislizumab (TIS ; BGB-A317) + chimiothérapie choisie par l'investigateur (CCI) a continué de démontrer des améliorations cliniquement significatives de la survie globale (SG), ainsi qu'une survie sans progression (SSP) améliorée et une réponse antitumorale durable, chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé/métastatique comparé au placebo (PBO) + CCI
- Ces résultats issus du suivi de 3 ans de l'étude RATIONALE-306 concordent avec le suivi de 2 ans et l'analyse intermédiaire (AI), renforçant l'efficacité durable et le profil de tolérance du TIS + CCI comme traitement de première intention du CEO

Conclusions

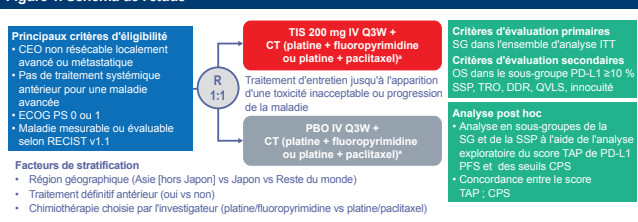
Contexte

- Le cancer de l'œsophage est l'un des types de cancer les plus courants dans le monde et constitue la septième cause de décès par cancer¹
- Le CEO est le sous-type histologique prédominant du cancer de l'œsophage, représentant jusqu'à 90 % de tous les cas dans le monde^{2,3}
- Les anticorps monoclonaux anti-protéine de mort cellulaire programmée-1 (PD-1) en association avec une chimiothérapie à base de platine ont démontré des avantages de survie supérieurs en tant que traitement de première intention pour le carcinome épidermoïde de l'œsophage par rapport à la chimiothérapie à base de platine seule⁴⁻⁶
- RATIONALE-306 (NCT03763442) est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle et la première étude internationale à examiner la thérapie anti-PD-1 en association avec différentes options CCI comme traitement de première intention du CEO avancé/métastatique⁷
 - Lors de l'AI, TIS + CCI a démontré une amélioration statistiquement et cliniquement significative (rapport de risque stratifié [HR]=0,66 ; intervalle de confiance de 95 % [IC] : 0,54, 0,80) pour SG vs PBO + CCI, avec un profil d'innocuité acceptable⁸
- Nous rapportons ici des données d'efficacité et de tolérance mises à jour avec un minimum de 3 ans de suivi après la levée de l'aveugle de l'AI

Méthodes

- Le schéma de l'étude RATIONALE-306 est résumé dans la figure 1 et a été précédemment décrit⁹

Figure 1. Schéma de l'étude



*L'agent placebo peut être du cisplatine 60-80 mg/m² par 1 ou l'oxaliplatine 130 mg/m² par 1 (sauf en Chine, à Taïwan, au Japon et dans les pays où la substitution par l'oxaliplatine n'est pas autorisée) selon la préférence du site ou de l'investigateur, ou selon la pratique standard déterminée avant la randomisation. La fluoropyrimidine peut être du 5-fluoropyrimidine 750-800 mg/m² jours 1,4,5 ou capecitabine 1000 mg/m² jours 1 à 14 deux fois par jour. Paclitaxel 175 mg/m² par 1. CPS, score positif combiné ; CT, chimiothérapie ; DDR, durée de réponse ; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; CEO, carcinome épidermoïde de l'œsophage ; QVLS, qualité de vie liée à la santé ; ITT, intention de traiter ; IV, intraveineuse ; TR, taux de réponse objective ; SG, survie globale ; PBO, placebo ; PD-L1, ligand de mort programmée 1 ; SSP, survie sans progression ; Q3W, une fois toutes les 3 semaines ; R, randomisé ; RECIST, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides ; TAP, positivité de la zone tumorale ; TIS, Tislizumab.

Résultats

Répartition des patients et caractéristiques initiales

- Les caractéristiques de base étaient généralement équilibrées entre les deux groupes, comme décrit précédemment⁹
- À la date limite de collecte des données (24 novembre 2023), la durée minimale de suivi de l'étude était de 36,0 mois dans la population ITT.
- La disposition des patients est résumée dans le tableau 1
- Les raisons de l'arrêt du traitement étaient l'évolution de la maladie (63,3 %), retrait par le patient (13,6 %), événement indésirable (9,2 %), décision du médecin (2,0 %), interruption de traitement (1,4 %), non-conformité au médicament à l'étude (0,2 %), ou d'autres raisons (7,4 %)

Tableau 1. Disposition des patients (ensemble d'analyse ITT)

n (%)	TIS + CCI (n=326)	PBO + CCI (n=323)	Total (N=649)
Traitement interrompu	310 (95,1)	320 (99,1)	630 (97,1)
Étude interrompue	276 (84,7)	291 (90,1)	567 (87,4)
A reçu une thérapie systémique post-traitement	168 (51,5)	187 (57,9)	355 (54,7)
A reçu une immunothérapie post-traitement	50 (15,3)	80 (24,8)	130 (20,0)

Efficacité

- Les améliorations cliniquement significatives de la survie globale (Figure 2A et 2B), de la survie sans progression (SSP), de la durée de réponse (DDR) et du taux de réponse objective (TRO) avec TIS + CCI versus PBO + CCI ont été maintenues par rapport à l'AI (Tableau complémentaire 1)⁹
- Le HR pour SG avec TIS + CCI versus PBO + CCI était de 0,70 (IC à 95 % : 0,59, 0,83)
- Le taux de survie globale à 36 mois était de 22,1 % avec TIS + CCI versus 14,1 % avec PBO + CCI (Figure 2A)
- Un bénéfice en termes de survie globale a été observé dans tous les sous-groupes prédéfinis (Figure 3)

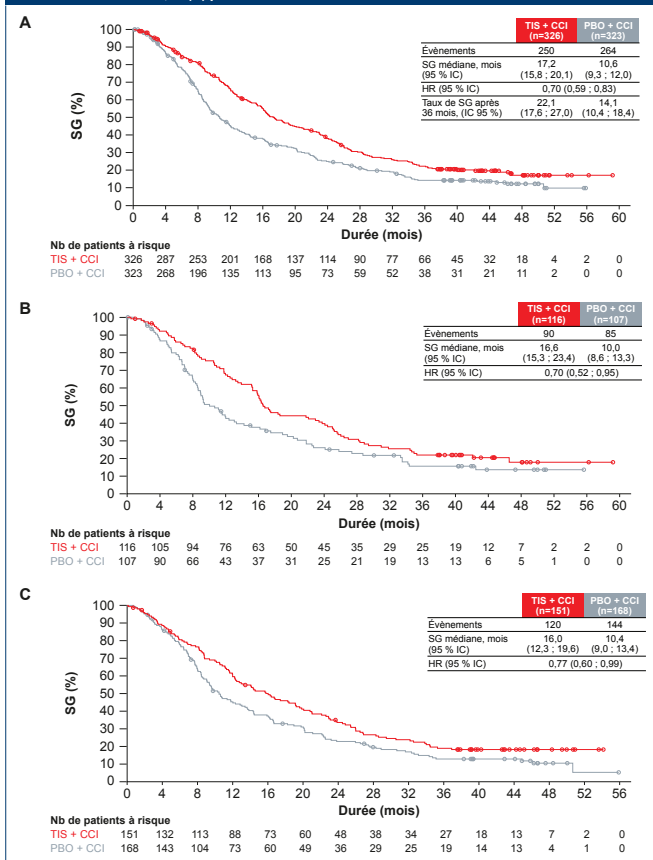
Tolérance

- L'exposition médiane était plus longue pour le TIS + CCI (6,4 mois ; intervalle : 0,1-59,2) que pour PBO + CCI (4,9 mois ; intervalle : 0,6-36,4), avec 18 patients (5,6 %) traités avec TIS + CCI depuis ≥ 36 mois
- Les incidences d'événements indésirables liés au traitement (ELIT) de tout grade et de grade ≥ 3 étaient comparables entre les patients recevant TIS + CCI et PBO + CCI (Tableau complémentaire 2)
- Des événements indésirables liés du traitement (ELIT) et des événements indésirables dus au traitement (EIDT) ayant conduit à l'arrêt du traitement sont survenus plus fréquemment avec TIS + CCI par rapport à PBO + CCI
- Les ELIT ayant conduit à une modification de la dose étaient comparables à ceux du TIS + CCI versus PBO + CCI
- Les ELIT de grade ≥ 3 les plus fréquents (TIS + CCI versus PBO + CCI) ont montré une neutropénie (30,9 % versus 32,7 %), anémie (14,8 % versus 12,8 %), et une leucopénie (10,8 % versus 15,6 %)

Références

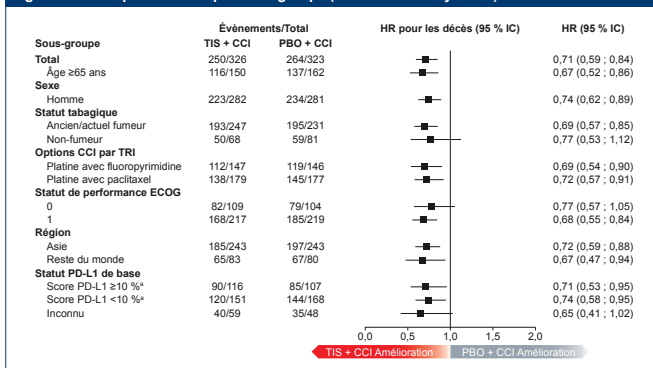
- Bray F, et al. *CA Cancer J Clin*. 2024. Disponible en ligne avant impression.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature*. 2017;541(7636):169-175.
- Obermannova R, et al. *Ann Oncol*. 2022;33(10):992-1004.
- Doki Y, et al. *N Engl J Med*. 2022;386(5):449-462.
- Sun JM, et al. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771.
- Luo H, et al. *JAMA*. 2021;326(10):916-925.
- Lu Z, et al. *BMJ*. 2022;377:e068714.
- Wang ZX, et al. *Cancer Cell*. 2022;40(3):277-288.e3.
- Xu J, et al. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):483-495.

Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale pour (A) tous les patients, (B) patients avec score TAP PD-L1 ≥ 10 %, et (C) patients avec score TAP PD-L1 < 10 %



L'ensemble d'analyse ITT comprend tous les patients randomisés. Le HR était basé sur un modèle de régression de Cox incluant le traitement comme covariable et la région géographique regroupée (Asie vs Reste du monde) par TRI, le traitement définitif antérieur (oui vs non) par TRI et l'option CCI (platine avec fluoropyrimidine vs platine avec paclitaxel) par TRI comme strates. IC, intervalle de confiance ; HR, rapport de risque ; CCI, chimiothérapie choisie par l'investigateur ; TR, technologie de réponse interactive ; ITT, intention de traiter ; SG, survie globale ; PBO, placebo ; PD-L1, ligand de mort programmée 1 ; TAP, positivité de la zone tumorale ; TIS, Tislizumab.

Figure 3. Forest plot de la SG par sous-groupe (ensemble d'analyse ITT)



L'ensemble d'analyse ITT comprend tous les patients randomisés. Le HR était basé sur un modèle de régression de Cox non stratifié incluant le traitement comme covariable. *score PD-L1 basé sur le score TAP. IC, intervalle de confiance ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; HR, rapport de risque ; CCI, chimiothérapie choisie par l'investigateur ; TRI, technologie de réponse interactive ; ITT, intention de traiter ; SG, survie globale ; PBO, placebo ; PD-L1, ligand de mort programmée 1 ; TAP, positivité de la zone tumorale ; TIS, Tislizumab.

Remerciements

Nous tenons à remercier les investisseurs, le personnel de soutien du site et surtout les patients pour leur participation à cette étude. Cette étude a été sponsorisée par BeiGene, Ltd. Le soutien à la rédaction médicale a été fourni par Catherine Bowe, PhD, et Melanie Meister-Broekema, PhD, de Parxel, avec un financement fourni par BeiGene, Ltd. 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.

