

RATIONALE-301 : Analyse finale de l'étude randomisée de phase 3 comparant le tislélizumab au sorafénib en première ligne de traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable

Auteurs : Eric Assenat^{*1}, Shukui Qin,² Masatoshi Kudo,³ Tim Meyer,⁴ Richard S. Finn,⁵ Arndt Vogel,⁶ Yuxian Bai,⁷ Yabing Guo,⁸ Zhiqiang Meng,⁹ Tao Zhang,¹⁰ Taroh Satoh,¹¹ Atsushi Hiraoka,¹² Donatella Marino,¹³ Lucjan Wyrwicz,¹⁴ Mariona Calvo Campos,¹⁵ Kuo Hsing-Tao,¹⁶ Frederic Boisserie,¹⁷ Songzi Li,¹⁸ Yaxi Chen,¹⁹ Andrew X. Zhu²⁰

*Presenting author

Affiliations : ¹Department of Medical Oncology, Montpellier University Hospital, Montpellier, France ²Cancer Center, Qinhuai Medical District, General Hospital of Eastern Theater of PLA, Nanjing, China ³Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan ⁴Department of Oncology, Royal Free Hospital NHS Trust and UCL Cancer Institute, London, United Kingdom, ⁵Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, United States, ⁶Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany, ⁷Department of Gastrointestinal Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China, ⁸Center for Infectious Diseases and Liver Diseases, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China, ⁹Department of Integrative Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Hospital, Shanghai, China, ¹⁰Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China, ¹¹Department of Frontier Science for Cancer and Chemotherapy, Osaka University, Osaka, Japan, ¹²Gastroenterology Center, Ehime Prefectural Central Hospital, Matsuyama, Japan, ¹³Division of Medical Oncology, Ordine Mauriziano Hospital, Turin, Italy, ¹⁴Department of Oncology and Radiotherapy, Maria Sklodowska-Curie National Cancer Research Institute, Warsaw, Poland, ¹⁵Department of Medical Oncology, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain, ¹⁶Department of Gastroenterology, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan, ¹⁷Clinical Development – Solid Tumor, BeiGene, Ltd., Ridgefield Park, NJ, United States, ¹⁸Statistics and Data Science, BeiGene, Ltd., Ridgefield Park, NJ, United States, ¹⁹Clinical Development – Solid Tumor, BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, China, ²⁰Department of Medicine, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA, United States; Jiahui International Cancer Center, Jiahui Health, Shanghai, China

Introduction : Le tislélizumab (TIS), un anticorps monoclonal anti-PD-1, a démontré des réponses durables et a été bien toléré en monothérapie dans le traitement 2L+ de patients (pts) précédemment traités de manière systémique pour un CHC non résécable (Ducreux et al, 2021). Le TIS a été évalué de manière plus approfondie en comparaison avec le sorafénib (SOR) dans une étude internationale randomisée de phase 3 (RATIONALE-301, NCT03412773) comme traitement 1L chez des pts adultes atteints d'un CHC non résécable.

Méthodes : étaient éligibles les adultes naïfs de traitement systémique atteints d'un CHC de stade BCLC B ou C confirmé par examen histologique, en échec d'un traitement locorégional ou ayant progressé après celui-ci, présentant un score de Child-Pugh A, ≥ 1 lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1 et un ECOG ≤ 1 . Les pts ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le TIS (200 mg, IV, 1x/3 sem.) ou le SOR (400 mg, PO, 2x/j) jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité intolérable, le retrait ou l'absence de bénéfices du traitement. Le critère d'évaluation principal était la SG. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TRO, la SSP et la DR selon le comité d'examen indépendant en aveugle, et la sécurité d'emploi. La non-infériorité de la SG entre le TIS et le SOR a été analysée par rapport à la marge de non-infériorité de 1,08.

Résultats : au total, 674 pts ont été randomisés (n = 342, TIS ; n = 332, SOR) ; à la date limite de collecte des données (11 juil. 2022), le suivi minimum de l'étude était de 33 mois (m.). Dans cette analyse finale, l'étude RATIONALE-301 a atteint son critère d'évaluation principal de non-infériorité de la SG (SGm : 15,9 m. [TIS] contre 14,1 m. [SOR] ; RR stratifié : 0,85 [IC à 95,003 % : 0,712 à 1,019]). Le TIS était associé à un TRO plus élevé (14,3 % contre 5,4 %) et à des réponses plus durables (DRm : 36,1 m. contre 11,0 m.) par rapport au SOR. La SSP médiane était de 2,2 m. avec le TIS et de 3,6 m. avec le SOR (RR : 1,1 [IC à 95 % : 0,92 à 1,33]). La durée médiane du traitement était plus longue avec le TIS qu'avec le SOR (4,1 m. contre 2,7 m.). Les profils de sécurité d'emploi des deux traitements étaient cohérents avec les rapports antérieurs. Les taux d'incidence des EI de grade ≥ 3 (48,2 % contre 65,4 %) et des EI entraînant l'interruption du traitement (10,9 % contre 18,5 %) étaient plus bas avec le TIS qu'avec le SOR ; les EI entraînant le décès étaient peu fréquents dans les deux traitements (4,4 %, TIS ; 5,2 %, SOR). Les EI à médiation immunitaire survenant chez ≥ 5 % des pts traités par TIS étaient l'hépatite (5,3 %) et l'hypothyroïdie (5,3 %).

Conclusions : le TIS en monothérapie a démontré un bénéfice cliniquement significatif en termes de SG. Il est non inférieur au SOR avec un profil de sécurité d'emploi favorable comme alternative de traitement 1L pour les pts atteints d'un CHC non résécable.