

Tislélizumab + chimiothérapie (CT) versus placebo + CT dans l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (AG/JGO), avancé ou métastatique, HER2-négatif: analyse des résultats de l'étude RATIONALE-305 selon différents scores d'expression de PD-L1

Auteurs: Christophe Borg,^{1*} Markus Moehler,² Do-Youn Oh,³ Ken Kato,⁴ Josep Tabernero,⁵ Marcia Cruz Correa,⁶ Lucjan Wyrwicz,⁷ Roberto Pazo Cid,⁸ Antonio Cubillo Gracián,⁹ Ludovic Evesque,¹⁰ Lorenzo Fornaro,¹¹ Efrat Dotan,¹² Carys Morgan,¹³ Liyun Li,¹⁴ Yaling Xu,¹⁵ Tao Sheng,¹⁶ Silu Yang,¹⁴ Han Hu,¹⁴ Rui-Hua Xu,¹⁷ au nom des chercheurs de l'étude RATIONALE-305

Affiliations: ¹CHU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, France; ²Johannes Gutenberg-University Clinic, Mainz, Germany; ³Seoul National University Hospital, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; ⁴National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ⁵Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ⁶University of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico; ⁷Narodowy Instytut Onkologii, Warsaw, Poland; ⁸Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ⁹Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain; ¹⁰Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; ¹¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy; ¹²Fox Chase Cancer Center, Temple University Health System, Philadelphia, PA; ¹³Velindre Cancer Centre, Cardiff, UK; ¹⁴BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, China; ¹⁵BeiGene (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai, China; ¹⁶BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA; ¹⁷Sun Yat-sen University Cancer Center State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center of Cancer Medicine, Guangzhou, China.

UN RÉSUMÉ

Introduction: Le tislélizumab (TIS, un anticorps anti-PD1) + CT a démontré une amélioration significative de la survie globale (SG) par rapport à l'association placebo (PBO) + CT en tant que traitement de première intention (1L) de l'adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique (JOG/GC) avancé dans la population globale (risque relatif [RR], 0,80), ainsi que chez les patients présentant un score PD-L1 *tumor area positivity* (TAP) $\geq 5\%$ (RR, 0,71) dans l'étude de Phase 3 RATIONALE-305, (NCT03777657). Ici, nous rapportons les résultats des analyses exploratoires de sous-groupes pour la SG en fonction de l'expression de PD-L1, ainsi que la concordance entre les scores PD-L1 TAP et le *combined positive score* (CPS).

Patients et méthodes: Les adultes atteints de JOG/GC ont été randomisés (1:1) entre TIS 200 mg ou un PBO par voie intraveineuse toutes les 3 semaines + CT à la discrétion de l'investigateur (oxaliplatine + capécitabine ou cisplatine + 5-fluorouracile). Le critère d'évaluation principal était la SG dans la population globale et chez les patients avec un score PD-L1 TAP $\geq 5\%$. Les échantillons de tissu tumoraux ont été analysés par test VENTANA PD-L1 (SP263). L'expression de PD-L1 a été évaluée de façon prospective selon le score TAP, puis réévaluée a posteriori à l'aide du CPS. La SG selon des seuils exploratoire de score PD-L1 (TAP : 1 %, 10 %; CPS : 1, 5, 10), la concordance entre le score TAP et le CPS à des différents seuils, et le coefficient de corrélation interclasse (CCI) ont été étudiés.

Résultats: Parmi les 997 patients inclus (TIS + CT, n = 501; PBO + CT, n = 496), 281 (28,2 %) et 885 (88,8 %) avaient un score PD-L1 TAP initial $\geq 10\%$ et $\geq 1\%$, respectivement. Lors de l'analyse finale (suivi minimal : 24,6 mois), une amélioration de la SG avec TIS + CT par rapport au PBO + CT a été observée dans les sous-groupes avec un score PD-L1 TAP $\geq 10\%$ et $\geq 1\%$ (**Tableau**). Le CCI entre les scores TAP et CPS était de 0,81 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,79 à 0,83). Les scores TAP et CPS ont montré une concordance substantielle en ce qui concerne le pourcentage global de concordance et le kappa de Cohen (N = 974).

Conclusion: L'addition de TIS à la CT en tant que traitement 1L pour le JOG/CG a montré une amélioration de la SG chez les patients ayant un score PD-L1 TAP $\geq 10\%$ et $\geq 1\%$. Ces données, ainsi que les données antérieures de patients ayant un score PD-L1 TAP $\geq 5\%$ et dans la population globale, confortent l'association TIS + CT en tant que nouvelle option de traitement 1L pour le JOG/CG HER2-négatif avancé ou métastatique. Les résultats concordants pour les scores TAP et CPS suggèrent que les deux méthodes sont fiables pour la mesure clinique de l'expression de PD-L1 chez les patients atteints de JOG/CG.

Tableau

Statut PD-L1	Événements/total		SG non stratifiée, RR (IC à 95 %)
	TIS + CT	PBO + CT	
TAP			
$\geq 1\%$	318/432	370/453	0,78 (0,67 à 0,90)
$< 1\%$	52/69	36/43	0,98 (0,64 à 1,50)
$\geq 5\%$	192/274	219/272	0,72 (0,59 à 0,88)
$< 5\%$	178/227	187/224	0,91 (0,74 à 1,12)
$\geq 10\%$	84/136	118/145	0,57 (0,43 à 0,76)
$< 10\%$	286/365	288/351	0,91 (0,77 à 1,07)
CPS			
≥ 1	308/420	356/434	0,78 (0,67 à 0,91)
< 1	53/71	39/49	1,01 (0,66 à 1,52)
≥ 5	175/254	211/269	0,73 (0,60 à 0,89)
< 5	186/237	184/214	0,89 (0,72 à 1,09)
≥ 10	100/151	111/138	0,68 (0,52 à 0,90)
< 10	261/340	284/345	0,87 (0,73 à 1,03)
Concordance PD-L1 du TAP vs CPS	Pourcentage global d'accord (IC à 95 %)	Kappa de Cohen (IC à 95 %)	
1 % vs 1	95 (94 à 97)	0,78 (0,71 à 0,84)	
5 % vs 5	82 (80 à 85)	0,64 (0,60 à 0,69)	
10 % vs 10	85 (83 à 87)	0,64 (0,59 à 0,69)	