

Décision n° 2024.0368/DC/SEM du 19 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYLOY (zolbétuximab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 décembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité VYLOY (zolbétuximab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTELLAS PHARMA pour la spécialité VYLOY (zolbétuximab), reçue le 11 septembre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 20 septembre 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 24 septembre 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 octobre 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 19 novembre et 2, 5 et 6 décembre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 21 novembre et les 3 et 8 décembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 décembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament VYLOY (zolbétuximab), dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont CLDN 18.2 positives et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ASTELLAS PHARMA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique étant généralement diagnostiqués à un stade avancé de la maladie avec un pronostic vital engagé à court terme. La survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6% avec une médiane de survie globale (SG) inférieure à un an. La SG à 5 ans est de l'ordre de 19 % pour les cancers de l'œsophage, tous stades confondus, en France. Enfin, malgré le fait qu'il soit difficile de connaître la proportion de cancers ayant une surexpression Claudine (CLDN) 18.2, VYLOY (zolbétuximab) n'est destiné à traiter qu'une proportion limitée de l'ensemble de ces cancers à savoir les tumeurs qui sont Claudine (CLDN)

18.2 positives, et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5.

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la protéine de jonction CLDN 18.2 et susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en matière de survie sans progression en faveur de VYLOY (zolbétuximab) (10,6 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie versus 8,7 mois dans le groupe comparateur pour l'étude SPOTLIGHT et 8,2 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie versus 6,8 mois dans le groupe comparateur pour l'étude GLOW) et de survie globale (18,2 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie versus 15,5 mois dans le groupe comparateur pour l'étude SPOTLIGHT et 14,3 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie versus 12,2 mois dans le groupe comparateur dans l'étude GLOW). Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.
- Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée, à savoir chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont CLDN 18.2 positives et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) inférieur à 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 dans la mesure où une supériorité du zolbétuximab associé à la chimiothérapie a été démontrée par rapport au placebo associé à la chimiothérapie en matière de survie sans progression et de survie globale dans deux études en double aveugle comparatives randomisées.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

VYLOY (zolbétuximab)
100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

du laboratoire ASTELLAS PHARMA

dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont CLDN 18.2 positives et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 décembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

zolbétuximab

VYLOY, 100 mg

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique

Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« VYLOY (zolbétuximab), en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives (voir rubrique 4.2 du RCP), et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique sont généralement diagnostiqués à un stade avancé de la maladie avec un pronostic vital engagé à court terme : la survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6% avec une médiane de survie globale (SG) inférieure à un an ; la SG à 5 ans est de l'ordre de 19% pour les cancers de l'œsophage, tous stades confondus, en France. Enfin, malgré le fait qu'il soit difficile de connaître la proportion de cancers ayant une surexpression Claudine (CLDN) 18.2, VYLOY (zolbétuximab) n'est destiné à traiter qu'une proportion limitée de l'ensemble de ces cancers à savoir les tumeurs qui sont CLDN 18.2 positives, et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5.

La chimiothérapie ne peut plus être considérée comme un traitement approprié au regard de l'apport prévisible de VYLOY (zolbétuximab) dans l'indication considérée, à savoir chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont CLDN 18.2 positives et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 dans la mesure où une supériorité du zolbétuximab associé à la chimiothérapie a été démontrée par rapport au placebo associé à la chimiothérapie en matière de survie sans progression et de survie globale dans deux études en double aveugle comparatives randomisées.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la protéine de jonction Claudine 18.2 susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en matière de survie sans progression en faveur de VYLOY (zolbétuximab) (10,6 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 8,7 mois dans le groupe comparateur pour l'étude SPOTLIGHT et 8,2 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 6,8 mois dans le groupe comparateur pour l'étude GLOW) et de survie globale (18,2 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 15,5 mois dans le groupe comparateur pour l'étude SPOTLIGHT et 14,3 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 12,2 mois dans le groupe comparateur pour l'étude GLOW) ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude SPOTLIGHT (analyse principale)	8
3.2.2 Etude GLOW	13
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Données de tolérance issues des études SPOTLIGHT et GLOW	18
3.3.2 Données issues des PSUR	20
3.3.3 Données issues du RCP	20
3.3.4 Plan de gestion des risques	21
3.4 Synthèse des données d'utilisation	21
3.5 Modification du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	23
5.2 Absence de traitement approprié	24
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	24
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	24
5.5 Recommandations	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « VYLOY, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique (JOG) localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives (voir rubrique 4.2 du RCP) » – Périmètre restreint de demande d'accès précoce: « VYLOY, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique (JOG) localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives (voir rubrique 4.2 du RCP) et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	zolbétuximab (code ATC : L01FX31) VYLOY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 551 039 9 8) – Flacon (verre) – Boîte de 3 flacons (CIP : 34009 551 040 0 1)
Laboratoire	ASTELLAS PHARMA FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 19/09/2024 PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier • Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement – Statut particulier • Médicament orphelin (statut obtenu le 26/11/2020 et maintenu le 29/07/2024)
Posologie dans l'indication évaluée	Les patients éligibles doivent présenter une tumeur positive à la protéine CLDN18.2, définie par ≥ 75 % des cellules tumorales présentant une coloration immunohistochimique membranaire CLDN18 modérée à forte, évaluée par test avec marquage CE destiné à cette fin. Si le test avec marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé. VYLOY s'administre en perfusion IV, avec une dose de charge puis des doses d'entretien (toutes les 2 à 3 semaines selon la posologie choisie), jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Pour plus de précisions, se référer au RCP.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de jonction serrée CLDN18.2.
Mécanisme d'action	Les données précliniques suggèrent que le zolbétuximab se lie sélectivement à des lignées cellulaires transfectées avec la protéine CLDN18.2 ou à celles qui expriment la CLDN18.2 de manière endogène. Le zolbétuximab entraîne l'apoptose des cellules CLDN18.2-positives via une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : La demande de prise en charge est en cours d'évaluation en Europe. Le 18/10/2024, la FDA a approuvé l'utilisation de VYLOY (zolbétuzimab) dans la même indication que celle de l'AMM européenne.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Cancer gastrique

Le cancer gastrique est le 2^e cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 515 nouveaux cas en 2023¹. Le cancer gastrique, et plus précisément le sous-type d'adénocarcinome – forme histologique majoritairement retrouvée - localement avancé et/ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles. La survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6%, la survie globale (SG) médiane étant inférieure à un an².

La surexpression de la protéine HER2 concernerait entre 10 à 23% des adénocarcinomes gastriques^{3,4}, donc environ 80% des cancers gastriques seraient HER2 négatif. En revanche, il est difficile de connaître la proportion de cancers ayant une surexpression CLDN 18.2, et la valeur pronostique de cette dernière ne semble pas encore claire.

Cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est le 3^e cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence de 5 499 nouveaux cas en 2023¹.

On distingue deux sous-types histologiques principaux du cancer de l'œsophage :

- le carcinome épidermoïde, le sous-type le plus fréquent principalement localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage ;

¹ Lapôtre-Ledoux, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2023. 12-13: p. 188-204.

² EMA. EPAR – Assessment report –KEYTRUDA (pembrolizumab). Version du 20 juillet 2023.

³ NCCN guidelines. Gastric Cancer. Version 4.2024. 12/08/2024.

⁴ Lordick, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Gastric cancer. Ann Oncol, 2022. 33(10): p. 1005-1020.

- l'adénocarcinome qui se situe le plus souvent au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et à la jonction œsogastrique (JOG). En 2018, le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

Les tumeurs de la JOG sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JOG selon la classification de Siewert⁵ :

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JOG ;
- Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JOG ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JOG.

Les tumeurs de la JOG représentent un tiers de tous les nouveaux cas de cancer de l'œsophage et de l'estomac⁵. Selon les sources, la surexpression de la protéine HER2 (HER2+) concernerait entre 4 et 45 % des tumeurs de la JOG, mais est plus fréquemment retrouvée dans les adénocarcinomes (15-30 %) que dans les carcinomes épidermoïdes (5-13 %)⁶. Les tumeurs HER2 négatif seraient donc de l'ordre de 55 à 95%.

En revanche, il est difficile de connaître la proportion de cancers ayant une surexpression CLDN 18.2, et la valeur pronostique de cette dernière ne semble pas encore claire.

Le plus souvent asymptomatiques aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques tels qu'une dysphagie, une perte de poids, une odynophagie, une dyspepsie, des douleurs thoraciques ou des signes de saignements gastro-intestinaux.

Il s'agit d'un cancer avec un pronostic vital engagé à court terme : la SG à 5 ans est de l'ordre de 19 %, tous stades confondus, en France⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le **Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) de 2023⁸ concernant la prise en charge de l'adénocarcinome de l'œsophage ou de la JOG au stade métastatique** :

- En cas de statut HER2 négatif et score CPS < 5 : chimiothérapie seule (sels de platine + fluoropyrimidine)
- En cas de statut HER2 négatif et score CPS ≥ 5 : association d'une chimiothérapie à nivolumab (CPS ≥ 5) ou pembrolizumab (CPS ≥ 10) ;
- En cas de statut HER2 positif : chimiothérapie + trastuzumab.

Plus récemment, la Commission a rendu un avis favorable à l'association pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie en 1^{ère} ligne des cancers de la JOG (et de l'estomac) HER2 positif et CPS ≥ 1⁹.

D'après le TNCD de 2024 concernant la prise en charge en 1^{ère} ligne des cancers de l'estomac¹⁰ :

⁵ Chevallay M. et al. Diagnostic et prise en charge du cancer de la jonction oesogastrique. Revue médicale suisse. Chirurgie N°567.14 juin 2017

⁶ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. Version 4.2024. 30/07/2024.

⁷ Cariou M. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oesophage. Publié en septembre 2020.

⁸ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre : 1 « Cancer de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique Version du 07/07/2023.

⁹ HAS. Avis de la commission de la transparence relatif à la spécialité KEYTRUDA. 25/09/2024.

¹⁰ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre 2 « Cancer de l'estomac ». Version du 29/03/2024

- **en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2 négatif, CPS < 1 :**
 - une tri-chimiothérapie TFOX (oxaliplatine, 5-FU et docetaxel) est recommandée si le patient est éligible.
 - si le patient n'est pas éligible à la tri-chimiothérapie : bi-chimiothérapie à base de cisplatine (ou oxaliplatine) et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine ;
- **en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2 négatif, CPS ≥ 1 ou CPS ≥ 5 :** bichimiothérapie (sel de platine + fluoropyrimidine) associée au pembrolizumab (CPS ≥ 1) ou au nivolumab (CPS ≥ 5) ; avis favorables rendus par la Commission respectivement en 2024¹¹ et 2022¹².
- **en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2 positif :** bichimiothérapie + trastuzumab + pembrolizumab (si CPS ≥ 1) [Avis de la Commission en 2024¹³] ou bichimiothérapie + trastuzumab si CPS < 1.

VYLOY (zolibétuximab) est la première thérapie à cibler spécifiquement CLDN 18.2 dans le cancer gastrique et de la JOG. L'ESMO a récemment mis à jour les algorithmes de prise en charge des cancers gastriques et JOG¹⁴ [les dernières recommandations complètes remontent à 2022⁴], et recommande l'utilisation du zolibétuximab en association à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement de ces tumeurs CLDN 18.2 positive.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation à savoir le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment CLDN 18.2 et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1.

Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Chimiothérapies				
FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile) ARROW GENERIQUES et autres génériques	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œso- phagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de com- paraison.
XELODA (capécitabine) ROCHE et génériques	XELODA est indiqué en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.	06/02/2008 Extension d'indication	Important	ASMR V par rapport au 5-FU.
CISPLATINE ACCORD	Tumeurs de l'œsophage	17/12/2014 Inscription	Important	ASMR V par rapport au prin- ceps.

¹¹ KEYRUDA (pembrolizumab) - Avis de la Commission de la Transparence du 14 février 2024 disponible sur [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique](#)

¹² OPDIVO (nivolumab) – Avis de la commission de la Transparence du 23 mars 2022 disponible sur [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique](#)

¹³ KEYRUDA (pembrolizumab) - Avis de la Commission de la Transparence du 25 septembre 2024 disponible sur [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique](#)

¹⁴ ESMO. Guidelines Slide Set: Gastric Cancer. Disponible sur [Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Gastric-Cancer.pptx](#)

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
(cisplatine) ACCORD HEALTHCARE et autres génériques				
TAXOTERE (docétaxel) SANOFI-AVENTIS et génériques	TAXOTERE, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.	29/11/2006 Extension d'indication	Important	ASMR IV par rapport à 5-FU + cisplatine.

Il est à noter que l'oxaliplatine n'a pas l'AMM spécifiquement dans le traitement des adénocarcinomes gastriques et de la JOG, mais est recommandé et utilisé en association en première ligne de traitement (protocoles TFOX et FOLFOX).

Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de VYLOY (zolibétuximab) repose sur 2 études cliniques de phase 3 (SPOTLIGHT et GLOW) réalisées chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, CLDN18.2 positif (expression définie à $\geq 75\%$ des cellules tumorales) et HER-2 négatif, n'ayant pas reçu de traitement systémique à ce stade de la maladie :

- **L'étude SPOTLIGHT (NCT03504397)**, randomisée en double aveugle, comparant l'association zolibétuximab + FOLFOX modifié (5-fluorouracile + oxaliplatine) au placebo + FOLFOX modifié ;
- **L'étude GLOW (NCT03653507)**, randomisée en double aveugle, comparant l'association zolibetuximab + CAPOX (capécitabine + oxaliplatine) au placebo + CAPOX.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude SPOTLIGHT (analyse principale)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du zolibétuximab en association au protocole FOLFOX6

modifié par rapport au placebo en association à la chimiothérapie en terme de survie sans progression (SSP) chez des patients adultes en 1^{ère} ligne de traitement d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, CLDN18.2 positif (expression définie à $\geq 75\%$ des cellules tumorales) et HER-2 négatif.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patient adulte (≥ 18 ans),
- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique confirmé par histologie, de stade localement avancé non résécable ou métastatique,
- Maladie localement avancée non résécable ou métastatique confirmée par radiologie dans les 28 jours précédant la randomisation,
- Maladie radiologiquement évaluable (mesurable ou non-mesurable) selon les critères RECIST v1.1,
- Tumeur exprimant la CLDN 18.2 dans au moins 75% des cellules tumorales (évaluation par immunohistochimie),
- Patients avec une tumeur HER2-négative déterminée par des tests locaux ou centraux sur un échantillon de tumeur gastrique ou de la JOG (pour la Chine uniquement : tumeur de statut HER-2 négatif connu).

Les patients ayant un antécédant de chimiothérapie systémique pour le traitement de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique au stade avancé ou métastatique ne pouvaient être inclus. A noter que les antécédents de traitement par chimiothérapie, immunothérapie ou autres traitements anticancéreux systémiques aux stades adjuvants/néoadjuvants étaient autorisés si la dernière administration de ces traitements avait eu lieu au moins 6 mois avant la randomisation.

L'étude a débuté le 21/06/2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu pour l'analyse finale de la SSP, le 09 septembre 2022 et pour l'analyse finale de la survie globale (SG) le 08 septembre 2023.

Traitements reçus

Il est à noter que **2735 patients ont été sélectionnés** parmi lesquels 332 n'avaient pas de résultat du test CLDN 18.2 valide. Parmi les 2403 patients avec un test valide, 1481 patients avaient un test négatif (61,6%) et 922 (38,4%) un test positif dont 357 qui avaient un test CLDN 18.2 positif mais n'ont pas rempli les autres critères de sélection (retrait de consentement, résultats biologiques, expression HER-2 ou encore score ECOG).

Au total, 565 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe zolbétuximab + chimiothérapie (n = 283)** : zolbétuximab à une dose de charge de 800 mg/m² (cycle 1, jour 1) puis 600 mg/m² administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, en association au protocole FOLFOX6 modifié.
- **Groupe placebo + chimiothérapie (n = 282)** : placebo administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, en association au protocole de chimiothérapie FOLFOX6 modifié.

A noter que le protocole de chimiothérapie FOLFOX6 modifié utilisé était l'association d'oxaliplatine, d'acide folinique et de 5 F-U.

A noter que 557 patients (279 dans le groupe expérimental et 278 patients dans le groupe contrôle) ont effectivement été traités dans l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : région du monde (Asie/non-Asie), nombre de sites métastatiques (entre 0 et 2 / ≥ 3) et gastrectomie (oui/non).

Des déviations au protocole ont été rapportées chez 33% des patients dans le groupe zolbétuximab et 21,9% dans le groupe placebo. La déviation protocolaire la plus fréquente était relative au consentement des patients.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – Etude - SPOTLIGHT

	Groupe Traitement Zolbétuximab + chimiothérapie N=283	Groupe contrôle Placebo + chimiothérapie N=282	Total N=565
Age (années)			
Moyenne (écart-type)	59,7 (11,7)	58,8 (13,0)	59,3 (12,4)
Médiane (Min-Max)	62,0 (27-83)	60,0 (20-86)	61,0 (20-86)
Sexe, n (%)			
Homme	176 (62,2)	175 (62,1)	351 (62,1)
Score ECOG à l'inclusion, n (%)			
0	125 (44,8)	115 (41,4)	240 (43,1)
1	153 (54,8)	163 (58,6)	316 (56,7)
2	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Données manquantes	4	4	8
Localisation, n (%)			
Asie	88 (31,1)	89 (31,6)	177(31,3)
Hors Asie	195 (68,9)	193 (68,4)	388(68,7)
Diagnostic Initial, n (%)			
Adénocarcinome gastrique	219 (77,4)	210 (74,5)	429 (75,9)
Adénocarcinome de la jonction oesogastrique	64 (22,6)	72 (25,5)	136 (24,1)
Tumeur métastatique			
Oui	239 (84,5)	238 (84,4)	477 (84,4)

Conformément aux critères d'inclusion, les patients étaient tous HER-2 négatifs et porteurs de tumeurs surexprimant la CLDN 18.2 dans au moins 75% des cellules tumorales.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était **la survie sans progression (SSP) sur la population en intention de traiter (ITT)** définie comme le délai entre la date de randomisation et la date documentée de progression radiologique de la maladie (évaluation par un Comité de Revue Indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1) ou la date de décès toutes causes.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (par hiérarchisation) étaient :

- **Survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes ;
- **Temps jusqu'à détérioration confirmée**, défini comme le délai entre la date randomisation et la première détérioration cliniquement significative confirmée à la visite suivante prévue, sur la base du score de fonction physique, du score OG25 de douleur et du score de statut global de santé/qualité mesuré par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-OG25.

Une analyse intermédiaire de la SG était prévue au moment de l'analyse principale de la SSP. Le plan d'analyse statistique a été mis à jour le 13/09/2022 pour abaisser de 368 à 300 le nombre d'événements de SSP requis pour réaliser l'analyse intermédiaire de la SG. La gestion du risque alpha a été réalisée selon la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming (p-value prédéfinie de 0,0082 pour l'analyse intermédiaire de la SG, et de 0,0225 pour l'analyse finale de la SG). Si l'analyse intermédiaire de la SG retrouvait une p-value inférieure à 0,0082, alors l'analyse finale de la SG n'avait pas besoin d'être conduite.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date du 09/09/2022 avec un suivi médian de 12,9 mois dans le groupe zolbétuximab et de 12,7 mois dans le groupe placebo, zolbétuximab en association au protocole FOLFOX6m a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association au protocole FOLFOX6m dans la population ITT sur la survie sans progression avec un HR = 0,75 ; IC_{95%} [0,59 ; 0,94] ; p<0,01 : les médianes de survie sans progression ont été de 10,6 mois dans le groupe zolbétuximab *versus* 8,7 mois dans le groupe placebo.

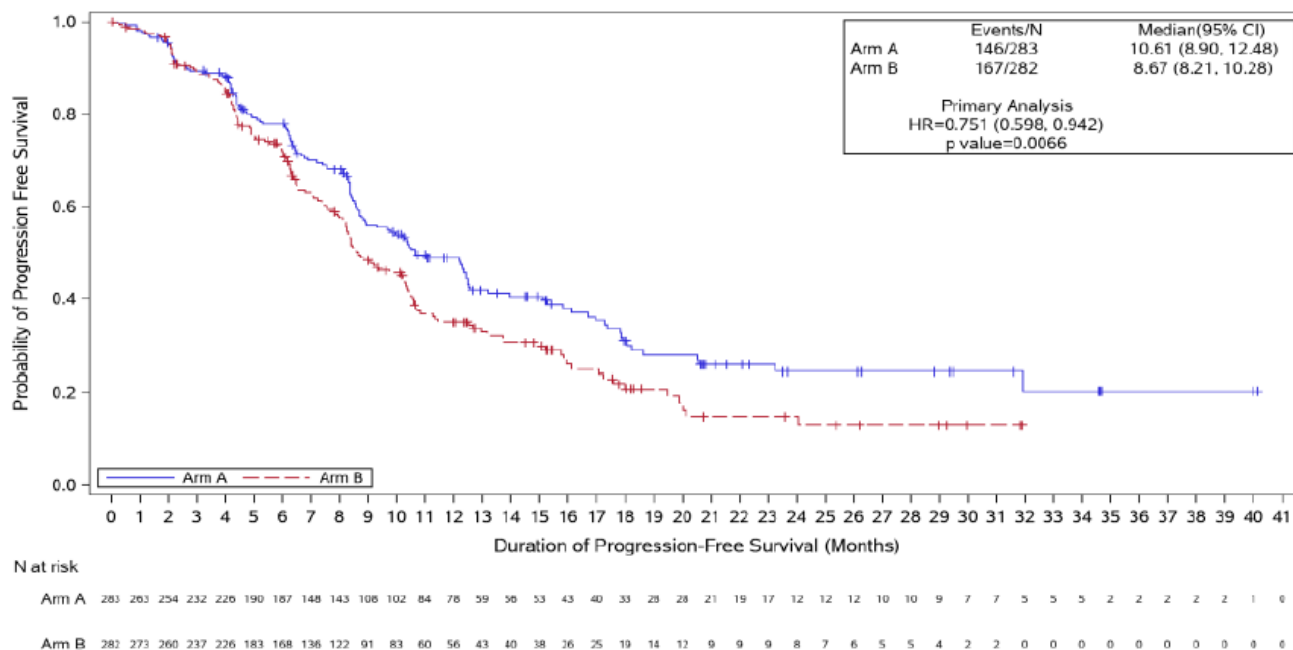


Figure 1 – Survie sans progression, courbes de Kaplan-Meier (population ITT) – gel de base du 09/09/2022 (Etude SPOTLIGHT) - Source : figure 3 page 50 du CSR de l'analyse principale de l'étude SPOTLIGHT

Arm A = zolbétuximab + FOLFOXm ; Arm B = placebo + FOLFOXm

Avec un suivi médian plus long, 18,0 mois dans le groupe zolbétuximab + FOLFOX6m et de 17,9 mois dans le groupe placebo + FOLFOX6m (gel de base en date du 08/09/2023), le bénéfice de zolbétuximab en survie sans progression semble confirmé (HR = 0,731, IC_{95%}: [0,590 ; 0,910], p unilatéral = 0,0021), avec une médiane de survie sans progression de 11,04 mois (IC_{95%} : 9,69 ; 12,52) dans le groupe zolbétuximab + FOLFOX6m et de 8,94 mois (IC_{95%} : 8,21 ; 10,41) dans le groupe placebo + FOLFOX6m.

Concernant les traitements ultérieurs reçus par les patients après progression de la maladie ou arrêt du traitement :

- 152 patients (53,7%) du groupe zolbétuximab + FOLFOX6m et 165 patients (58,5%) du groupe placebo + FOLFOX6m ont reçu un traitement par un anticancéreux ;

- Respectivement 70 (24,7%) et 74 (26,2%) patients ont reçu une chimiothérapie à base de taxane (docétaxel, paclitaxel)
- Respectivement 38 (13,4%) et 33 (11,7%) patients ont reçu un anti-PD1 ;
- Respectivement 11 (3,9%) et 12 (4,3%) patients ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine ;
- Respectivement 65 (23,0%) et 64 (22,7%) patients ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, de la capécitabine ou du 5-FU.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Une différence significative a été mise en évidence sur le critère de survie sans progression dans la population ITT, ce qui a permis l'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé qu'est la survie globale.

A la date du gel de base de l'analyse principale de la survie sans progression au 09/09/2022, 326 décès ont été observés (149 dans le groupe zolbétuximab et 177 dans le groupe placebo). La survie globale était également statistiquement supérieure dans le groupe zolbétuximab comparée au groupe placebo avec un $HR=0,75$; $IC_{95\%}$ [0,60 ; 0,94] ; $p= 0,005$. Les médianes de survie globale ont été de 18,23 mois dans le groupe zolbétuximab *versus* 15,54 mois dans le groupe placebo.

A la date de l'analyse finale de la survie globale au 08/09/2023, la survie globale était également statistiquement supérieure dans le groupe zolbétuximab comparée au groupe placebo avec un $HR=0,78$; $IC_{95\%}$ [0,64 ; 0,95] ; $p= 0,008$. Les médianes de survie globale ont été de 18,23 mois dans le groupe zolbétuximab *versus* 15,57 mois dans le groupe placebo.

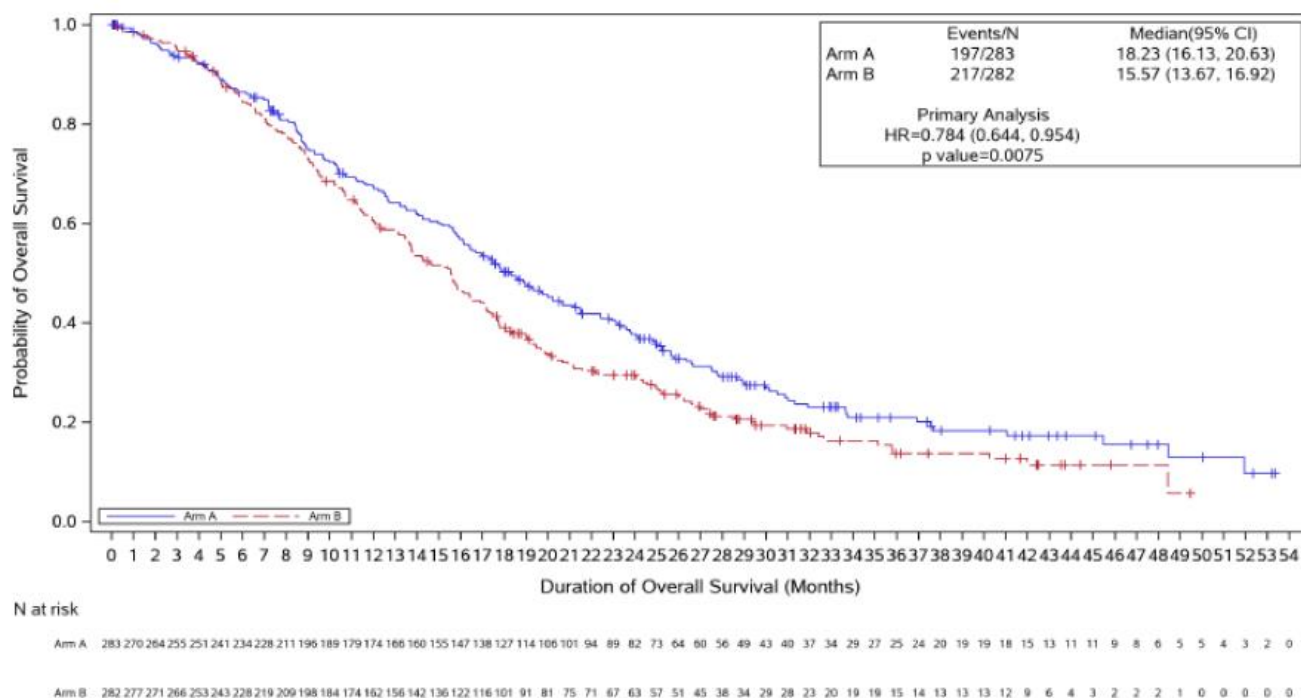


Figure 2 – Survie globale, courbes de Kaplan-Meier (population ITT) – gel de base du 08/09/2023 (Etude SPOTLIGHT)
 - Source : figure 6 page 46 du CSR de l'étude SPOTLIGHT

Arm A = zolbétuximab + FOLFOX6m ; Arm B = placebo + FOLFOX6m

Les résultats relatifs au critère de temps jusqu'à détérioration confirmée [TDC] seront présentés dans le chapitre « qualité de vie ». Il se définit comme le délai entre la randomisation et la première détérioration cliniquement significative confirmée à la visite suivante prévue, sur la base des scores suivants :

- Score de fonction physique (score FP) ;

- Score de douleur abdominale et d'inconfort (OG25-douleur) ;
- Score de statut global de santé/qualité de vie des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-OG25 (score GHS/QoL)

La détérioration d'un score se calculait si le changement de chaque score dépassait un certain seuil de points, déterminé à partir des données de l'étude (les analyses ayant été décrites dans un plan d'analyse pré-spécifié distinct du 09 mars 2022) et prédéfini à partir de la littérature¹⁵.

3.2.2 Etude GLOW

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du zolbétuximab en association au protocole CAPOX (capécitabine + oxaliplatine) par rapport au placebo en association à la chimiothérapie en termes de survie sans progression (SSP) chez des patients adultes en 1^{ère} ligne de traitement atteints d'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, CLDN18.2 positif (expression définie à $\geq 75\%$ des cellules tumorales) et HER-2 négatif.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patient adulte (≥ 18 ans),
- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique confirmé par histologie, de stade localement avancé non résécable ou métastatique confirmé par radiologie,
- Maladie radiologiquement évaluable (mesurable ou non-mesurable) selon les critères RECIST v1.1,
- Tumeur exprimant la CLDN 18.2 dans au moins 75% des cellules tumorales (évaluation par immunohistochimie), et patients avec une tumeur HER2-négative déterminée par des tests locaux ou centraux sur un échantillon de tumeur gastrique ou de la JOG (pour la Chine uniquement : tumeur de statut HER-2 négatif connu).

Les patients devaient être naïfs de traitement systémique au stade avancé ou métastatique ; les antécédents de traitements par chimiothérapie, immunothérapie ou autres traitements anticancéreux systémiques aux stades adjuvants/néoadjuvants étaient autorisés si la dernière administration de ces traitements avait eu lieu au moins 6 mois avant la randomisation.

L'étude a débuté le 28/11/2018 (1^{er} patient inclus), l'analyse principale de la SSP a eu lieu le 07/10/2022 et l'analyse finale de la survie globale (SG) le 12/01/2024.

Traitements reçus

Un total de 507 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe zolbétuximab + chimiothérapie (n = 254)** : zolbétuximab à une dose de charge de 800 mg/m² (cycle 1, jour 1) puis 600 mg/m² administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, en association au protocole CAPOX [capécitabine + oxaliplatine].
- **Groupe placebo + chimiothérapie (n = 253)** : placebo administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, en association au protocole de chimiothérapie CAPOX [capécitabine + oxaliplatine].

Au total, 503 patients (253 dans le groupe expérimental et 250 patients dans le groupe contrôle) ont effectivement été traités dans l'étude.

¹⁵ PF (Physical Functioning) avec une valeur seuil de 13 basée sur la publication [Cocks et al, 2012], OG25-pain (douleur et gêne abdominales) avec une valeur seuil de 16,7 basée sur les publications [Norman et al, 2003] et [Sloan et al, 2005]. EORTC QLQ-C30 (EuroQol Quality of Life Scale) EORTC QLQ-OG25 avec une valeur seuil de 13 basée sur la publication [Cocks et al, 2012]

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : région du monde (Asie/non-Asie), nombre de sites métastatiques (entre 0 à 2 / ≥ 3) et antécédent de gastrectomie (oui/non).

Il est à noter que **2333 patients ont été sélectionnés** parmi lesquels 229 n'avaient pas de résultat du test CLDN 18.2 disponible, 1 296 patients avaient un test négatif et 301 pour une autre raison.

Des déviations au protocole ont été rapportées chez 27,6% des patients dans le groupe zolbétuximab et 19,7% dans le groupe placebo. La déviation protocolaire la plus fréquente était relative au traitement à l'étude (mauvais traitement ou mauvaise dose).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – Etude GLOW

	Groupe Traitement Zolbétuximab chimiothérapie N=254	Groupe contrôle Placebo chimiothérapie N=253	Total N=507
Age (années)			
Moyenne (écart-type)	58,6 (12,1)	56,7 (13,0)	57,6 (12,6)
Médiane (Min-Max)	61,0 (22, 82)	59,0 (21, 83)	60,0 (21, 83)
Sexe, n (%)			
Homme	159 (62,6)	156 (61,7)	315 (62,1)
Score ECOG à l'inclusion, n (%)			
0	108 (42,7)	108 (43,2)	216 (42,9)
1	145 (57,3)	142 (56,8)	287 (57,1)
Données manquantes	1	3	4
Région			
Asie	157 (61,8)	158 (62,5)	315 (62,1)
Hors Asie	97 (38,2)	95 (37,5)	192 (37,9)
Diagnostic Initial, n (%)			
Adénocarcinome gastrique	219 (86,2)	209 (82,6)	428 (84,4)
Adénocarcinome de la jonction oesogastrique	35 (13,8)	44 (17,4)	79 (15,6)
Tumeur métastatique			
Oui	222 (87,4)	222 (87,7)	444 (87,6)

Conformément aux critères d'inclusion, les patients étaient tous HER-2 négatifs, et toutes les tumeurs étaient CLDN 18.2 positives. Il est à noter qu'environ 60% des patients ont été inclus en Asie.

Au total, 93 patients (18,3 %) avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie au stade adjuvant néoadjuvant (durée moyenne de 5,5 mois). Un traitement par radiothérapie a été reçu par 20 patients (3,9 %).

Critères de jugement

Les critères de jugement ont été analysés dans la population en intention de traiter (ITT).

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date documentée de progression radiologique de la maladie (évaluation par un Comité de Revue Indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1) ou la date de décès toutes causes.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (par hiérarchisation) étaient :

1. **Survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes ;
2. **Temps jusqu'à détérioration confirmée**, défini comme le délai entre la randomisation et la première détérioration cliniquement significative confirmée à la visite suivante prévue, sur la base du score de fonction physique, du score OG25 de douleur et du score de statut global de santé/qualité de vie des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-OG25.

Une analyse intermédiaire de la SG était prévue au moment de l'analyse principale de la SSP. Le plan d'analyse statistique a été mis à jour le 13/09/2022 pour abaisser de 344 à 300 le nombre d'événements de SSP requis pour réaliser l'analyse intermédiaire de la SG. La gestion du risque alpha a été réalisée selon la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming (p-value prédéfinie de 0,0074 pour l'analyse intermédiaire de la SG, et de 0,0228 pour l'analyse finale de la SG). Si l'analyse intermédiaire de la SG retrouvait une p-value inférieure à 0,0074, alors l'analyse finale de la SG n'aura pas besoin d'être conduite.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date du 07/10/2022, avec un suivi médian de 12,62 mois dans le groupe zolbétuximab + CAPOX et de 12,09 mois dans le groupe placebo + CAPOX, et après la survenue de 309 événements de survie sans progression, zolbétuximab en association au protocole CAPOX a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association au protocole CAPOX dans la population ITT sur la survie sans progression avec un HR = 0,687 ; IC_{95%} [0,544 ; 0,866] ; p unilatéral = 0,0007.

La médiane de SSP a été de 8,21 mois dans le groupe zolbétuximab + CAPOX et de 6,80 mois dans le groupe placebo + CAPOX.

A cette date, 224 patients (88,2%) du groupe zolbétuximab + chimiothérapie et 231 patients (92,8%) du groupe placebo + zolbétuximab avaient arrêté le traitement, principalement à cause de la progression de la maladie (respectivement 40,6% et 62,7% des patients).

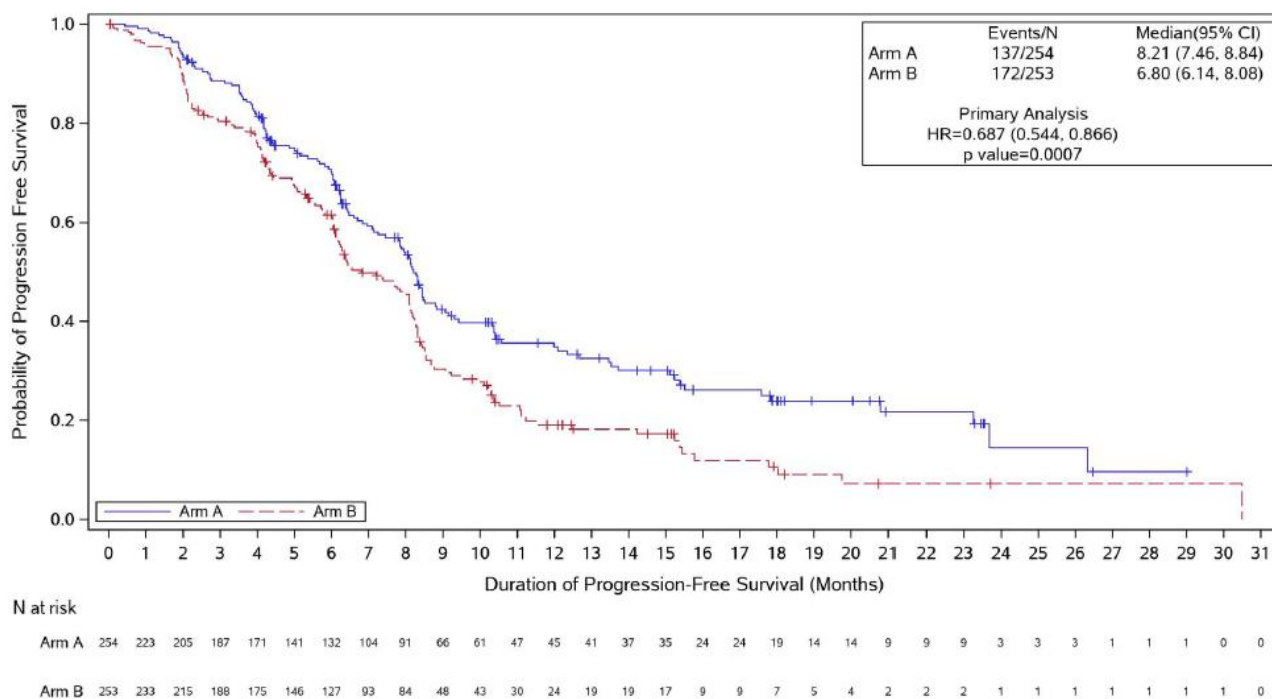


Figure 2 - Survie sans progression évaluée par un CRI, courbes de Kaplan-Meier (population ITT) – gel de base du 07/10/2022 (analyse principale) - étude GLOW

Arm A = zolbétuximab + CAPOX ; Arm B = placebo + CAPOX

Avec un suivi médian plus long, 20,57 mois dans le groupe zolbétuximab + CAPOX et de 23,49 mois dans le groupe placebo + CAPOX (gel de base en date du 12/01/2024), le bénéfice de zolbétuximab en survie sans progression semble confirmé (HR = 0,689, IC₉₅ % : [0,552 ; 0,860]).

Concernant les traitements ultérieurs reçus par les patients après progression de la maladie ou arrêt du traitement :

- 132 patients (52%) du groupe zolbétuximab + CAPOX et 152 patients (60,1%) du groupe placebo + CAPOX ont reçu un traitement par un anticancéreux ;
- Respectivement 78 (30,7%) et 88 (34,8%) patients ont reçu une chimiothérapie à base de taxane (docétaxel, paclitaxel)
- Respectivement 39 (15,4%) et 38 (15%) patients ont reçu un anti-PD1 ;
- Respectivement 30 (11,8%) et 22 (8,7%) patients ont reçu une chimiothérapie à base de sel de platine ;
- Respectivement 31 (12,2%) et 37 (14,6%) patients ont reçu une chimiothérapie à base de sel de platine de la capécitabine ou du 5-FU.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Une différence significative a été mise en évidence sur le critère de survie sans progression (SSP) dans la population ITT, ce qui a permis l'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé qu'est la survie globale (SG).

A la date du gel de base de l'analyse principale de la SSP au 07/10/2022, la SG a été également analysée (analyse intermédiaire). La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement différente avec un HR=0,771 ; IC₉₅% [0,615 ; 0,965] ; p unilatéral = 0,0118 (> seuil prédéfini de 0,0074).

L'analyse finale de la SG a été réalisée en date du 12/01/2024 dans la population ITT. **Zolbétuximab en association au protocole CAPOX a démontré sa supériorité par rapport au placebo en**

association au protocole CAPOX dans la population ITT sur la survie globale avec un HR de 0,763 (IC_{95%} [0,622 ; 0,936]) et un p unilatéral = 0,0047 (< seuil prédéfini de 0,0228).

A cette date, 180 (70,9%) patients et 207 patients (81,8%) respectivement du groupe zolbétuximab + CAPOX et du groupe Placebo + CAPOX étaient décédés.

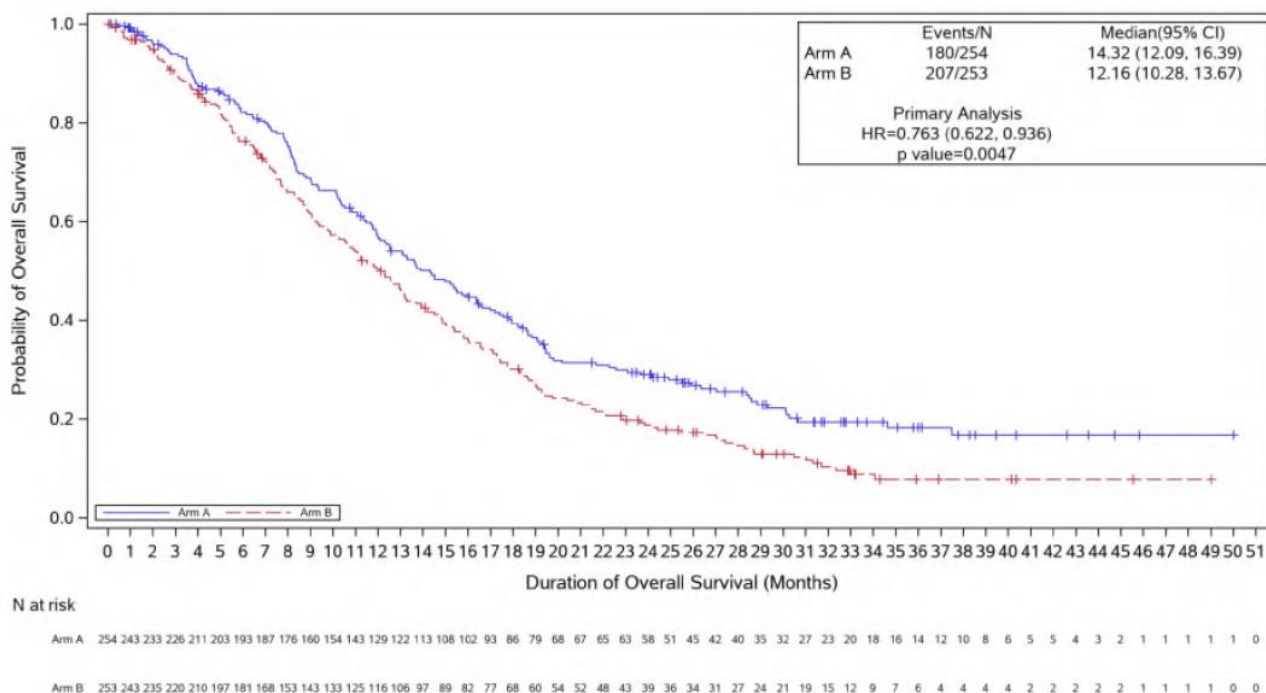


Figure 3 - Survie globale, courbes de Kaplan-Meier (population ITT) – gel de base du 12/01/2024 (analyse finale de la survie globale - étude GLOW)

Arm A = zolbétuximab + CAPOX ; Arm B = placebo + CAPOX

Le deuxième critère de jugement secondaire, temps jusqu'à détérioration confirmée (TDC), sera décrit dans le chapitre « Qualité de vie » ci-dessous.

Qualité de vie

Le temps jusqu'à détérioration confirmée (TDC) était étudié au travers de 4 scores PROM (*Patient-Reported Outcomes Measures*), la PF, l'OG-25 pain, et le score de statut global de santé/qualité de vie des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-OG25 (score GHS/QoL). Il s'agissait du deuxième critère secondaire clé hiérarchisé dans les études SPOTLIGHT et GLOW analysé étant donné qu'une différence significative en faveur du groupe expérimental a été mise en évidence sur le critère de survie globale, en 1^{ère} position de la hiérarchie.

La distribution du délai de détérioration devait être estimée par la méthode de Kaplan-Meier, avec évaluation de la non-infériorité via un modèle de Cox stratifié. Une marge de non-infériorité, exprimée en termes de hazard ratio (HR) de 1,33 a été arbitrairement choisie.

Les patients suivants étaient censurés à la randomisation :

- les patients sans évaluation initiale (50 patients dans SPOTLIGHT et 23 patients dans GLOW),
- les patients sans recueil de PRO (*Patient-Reported Outcomes*) dans le suivi (respectivement 24 et 32 patients) ou dont les scores de base ne permettent pas d'envisager une détérioration supplémentaire (aucun patient dans les 2 essais).

Il est à noter que le décès ou la progression sans événement PRO ne devaient pas être considérés comme des événements de détérioration sauf lors d'une analyse de sensibilité pour les seuls décès.

Le TDC devait être testé en utilisant la procédure de « gatekeeping » dans l'ordre suivant, toutes les comparaisons portant sur le critère délai de détérioration confirmé (Time to confirmed deterioration,) et réalisées au seuil de signification unilatéral de 0,025 :

1. Test de non-infériorité de la fonction physique (physical function, PF)
2. Test de non-infériorité sur la douleur du module « Oesophago-Gastric Module 25 »
3. Test de non-infériorité du GHS/QoL
4. Test de supériorité de la PF
5. Test de supériorité de la douleur de l'OG25-PA
6. Test de supériorité du GHS/QoL

Les analyses ont été réalisées dans la population en ITT, et les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

	Etude SPOTLIGHT		Etude GLOW	
	Gel de base du 08/09/2023		Gel de base du 12/01/2024	
	Groupe zolbétuxi- mab. + FOLFOX6m	Groupe placebo + FOLFOX6m	Groupe zolbétuxi- mab + CAPOX	Groupe placebo + CAPOX
1) Score PF	N=283 (100)	N=282 (100)	N=254 (100)	N=253 (100)
Nombre d'événements de détériora- tion, n (%)	118 (41,7)	105 (37,2)	99 (39,0)	109 (43,1)
TDC, HR (IC95%)	1,295 (0,994 ; 1,687) Résultat non significatif Arrêt de la séquence hiérarchique		0,999 (0,759 ; 1,315)	
2) Score OG-25 pain	NA		N=254 (100)	N=253 (100)
Nombre d'événements de détériora- tion, n (%)			44 (17,3)	40 (15,8)
TDC, HR (IC95%)			1,066 (0,692 ; 1,642) Résultat non significatif Arrêt de la séquence hiérarchique	

La non-infériorité de zolbétuximab + CAPOX par rapport au placebo+ CAPOX a été démontrée sur le score PF dans l'étude GLOW. Les autres résultats sont non-significatifs.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues des études SPOTLIGHT et GLOW

La population de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit :

- Dans l'étude SPOTLIGHT : 557 patients, dont 279 traités par zolbétuximab + FOLFOX6m et 278 traités par chimiothérapie + FOLFOX6m ;
- Dans l'étude GLOW : 503 patients, dont 254 traités par zolbétuximab + CAPOX et 249 traités par placebo + CAPOX.

Dans l'étude SPOTLIGHT, au gel de base du 08 septembre 2023, la durée médiane d'exposition dans le groupe zolbétuximab + FOLFOX6m était de 213,0 jours et de 212,5 jours dans le groupe contrôle.

Dans l'étude GLOW, au gel de base du 12 janvier 2024, la durée médiane d'exposition dans le groupe zolbétuximab + CAPOX était de 134 jours et de 148 jours dans le groupe contrôle.

Le tableau ci-dessous décrit tolérance générale chez les patients des deux études.

Tableau 3 : Tolérance générale (population de tolérance) des études SPOTLIGHT et GLOW

Variables	Etude SPOTLIGHT		Etude GLOW	
	Gel base 08/09/2023		Gel base 12/01/2024	
	Groupe zolbétuximab + FOLFOX6m (n=279)	Groupe placebo + FOLFOX6m (n=278)	Groupe zolbétuximab + CAPOX (n=254)	Groupe placebo + CAPOX (n=249)
au moins 1 EI, n (%)	278 (99,6)	277 (99,6)	251 (98,8)	244 (98,0)
au moins 1 EI de grades ≥ 3, n (%)	244 (87,5)	219 (78,8)	186 (73,2)	175 (70,3)
au moins 1 EIG, n (%)	133 (47,7)	129 (46,4)	123 (48,4)	126 (50,6)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	125 (44,8)	107 (38,5)	81 (31,9)	64 (25,7)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	25 (9,0)	25 (9,0)	28 (11,0)	32 (12,9)

Abréviation : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave

Les EI les plus fréquemment rapportés (>5%) dans le groupe zolbétuximab + FOLFOX6m par rapport au groupe placebo + FOLFOX6m étaient : les nausées (82,4 % *versus* 61,5%), les vomissements (67,4% *versus* 36,3 %), la diminution de l'appétit (48,7% *versus* 34,9%), l'œdème périphérique (18,6% *versus* 9,7%), l'hypoalbuminémie (16,5% *versus* 6,5%), l'hypocalcémie (11,1% *versus* 3,2%), l'hypertension (11,8% *versus* 7,9%).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>5%) dans le groupe groupe placebo + FOLFOX6m par rapport au groupe zolbétuximab + FOLFOX6m étaient la douleur abdominale (31,3% *versus* 25,1%), la thrombocytopénie (16,2% *versus* 10,4%), la dyspnée (11,9% *versus* 7,5%).

Les nausées, les vomissements, la perte d'appétit, l'anémie, les diarrhées, l'augmentation des ASAT, l'hypoalbuminémie et la neuropathie sensorielle périphérique sont également les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe zolbétuximab + CAPOX dans l'étude GLOW (fréquence (≥ 20,0 %)).

Événements indésirables de grades ≥ 3

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été 87,5 % dans le groupe zolbétuximab + FOLFOX6m et de 78,8 %) dans le groupe placebo + FOLFOX6m. Les plus fréquemment observés ont été respectivement dans le groupe zolbétuximab + FOLFOX6m *versus* groupe placebo + FOLFOX6m : la neutropénie (28,3 % *versus* 23,4 %), les nausées (16,1% *versus* 6,8%) et vomissements (16,1 % *versus* 6,1%).

Les mêmes EI de grade ≥ 3 ont été mis en évidence dans l'étude GLOW.

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Etude SPOTLIGHT

Au total, il a été observé 25 décès (9,0%) faisant suite à des événements indésirables dans chacun des deux groupes de traitement.

Parmi eux, dans le groupe zolbétuximab + FOLFOX6m, 4 décès ont été considérés comme liés au traitement faisant suite à 6 événements indésirables : infarctus du myocarde, coagulation intravasculaire disséminée, sepsis neutropénique, pneumonie, insuffisance respiratoire et sepsis. Dans le groupe placebo + FOLFOX6m, 4 décès ont également été considérés comme lié au traitement faisant suite à 4 événements indésirables : arrêt cardiaque, décès, aggravation de l'état de santé général et mort subite.

Etude GLOW

Au total, il a été observé 28 décès (11%) faisant suite à des événements indésirables dans le groupe zolbétuximab + CAPOX et 32 (12,9%) dans le groupe placebo + CAPOX.

Quatre décès (1,4 %) dans le groupe zolbétuximab + CAPOX ont été considérés comme liés au traitement par zolbétuximab et font suite à 5 EI : une hémorragie cérébrale, une thrombopénie, un sepsis, une syncope et une hémorragie gastro-intestinale ; et 3 (1,2 %) dans le groupe placebo + CAPOX : une mort sans autre précision, une hématomé, une thrombopénie et un choc septique.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Tableau 3 : Description des événements indésirables d'intérêt particulier des études SPOTLIGHT et GLOW

	Etude SPOTLIGHT Gel base 08/09/2023		Etude GLOW Gel base 12/01/2024	
Variables	Groupe zolbétuximab + FOLFOX6m (n=279)	Groupe placebo + FOLFOX6m (n=278)	Groupe zolbétuximab + CAPOX (n=254)	Groupe placebo + CAPOX (n=249)
Nausées				
Total	230 (82,4)	171 (61,5)	175 (68,9)	125 (50,2)
Grades ≥ 3	45 (16,1)	19 (6,8)	22 (8,7)	6 (2,4)
Ayant entraîné l'arrêt d'un des traitements	18 (6,5)	3 (1,1)	6 (2,4)	3 (1,2)
Vomissements				
Total	188 (67,4)	101 (36,3)	169 (66,5)	79 (31,7)
Grades ≥ 3	45 (16,1)	17 (6,1)	31 (12,2)	9 (3,6)
Ayant entraîné l'arrêt d'un des traitements	20 (7,2)	1 (0,4)	9 (3,5)	4 (1,6)
Réactions d'hypersensibilité				
Total	61 (21,9)	72 (25,9)	39 (15,4)	27 (10,8)
Grades ≥ 3	6 (2,2)	3 (1,1)	7 (2,8)	4 (1,6)
Ayant entraîné l'arrêt d'un des traitements	5 (1,8)	8 (2,9)	7 (2,8)	1 (0,4)
Réactions liées à la perfusion				
Total	125 (44,8)	33 (11,9)	91 (35,8)	25 (10,0)
Grades ≥ 3	20 (7,2)	2 (0,8)	17 (6,7)	1 (0,4)
Ayant entraîné l'arrêt d'un des traitements	17 (6,1)	11 (4,0)	10 (3,9)	1 (0,4)

3.3.2 Données issues des PSUR

A la date de dépôt du dossier, il n'y avait pas de données de pharmacovigilance post-commercialisation disponibles.

3.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents de zolbétuximab ont été les nausées (77,2 %), les vomissements (66,9 %), une diminution de l'appétit (42 %), une neutropénie (30,7 %), diminution du nombre de neutrophiles (28,4 %), une perte de poids (21,9 %), de la fièvre (17,4 %), une hypoalbuminémie (17,1 %), un œdème périphérique (13,9 %), une hypertension (9 %), une dyspepsie (7,8 %), des

frissons (5,2 %), une hypersialorrhée (3,8 %), des réactions liées à la perfusion (3,2 %) et les hypersensibilités médicamenteuses (1,6 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 45 % des patients traités par le zolbétuximab. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les vomissements (6,8 %), les nausées (4,9 %) et une diminution de l'appétit (1,9 %).

Vingt pour cent des patients ont définitivement arrêté de prendre du zolbétuximab en raison d'effets indésirables ; les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement étaient les vomissements (3,8 %) et les nausées (3,3 %). Des effets indésirables entraînant une interruption du traitement par le zolbétuximab sont survenus chez 60,9 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents entraînant une interruption du traitement ont été les vomissements (26,6 %), les nausées (25,5 %), la neutropénie (9,8 %), diminution du nombre de neutrophiles (5,9 %), l'hypertension (3,2 %), les frissons (2,2 %), les réactions liées à la perfusion (1,6 %), une diminution de l'appétit (1,6 %) et la dyspepsie (1,1 %).

[...]

Immunogénicité

Sur la base d'une analyse groupée des données de deux études de phase 3, l'incidence globale de l'immunogénicité était de 4,4 % (21 des 479 patients traités par zolbétuximab 800/600 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec le protocole mFOLFOX6/CAPOX et ont été testés positifs à la présence d'anticorps anti-médicaments [AAM]). En raison de la faible occurrence d'AAM, l'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique, la sécurité et/ou l'efficacité de zolbétuximab est inconnue.

Pour plus de précisions se référer au RCP ».

3.3.4 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de VYLOY (zolbétuximab) (version 3.0, 07/2024) ne comporte aucun risque important identifié, ni risque important potentiel, ni d'information manquante.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

VYLOY (zolbétuximab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin en l'absence de données permettant d'étayer une telle amélioration.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Dans l'indication évaluée

Sans objet

Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Adénocarcinome du pancréas métastatique, HER2-, CLDN18.2+ (1L)		
8951-CL-5201 NCT03816163	Etude randomisée de phase IIb, en ouvert, visant à évaluer l'activité antitumorale et la sécurité du zolbétuximab en association au nab-paclitaxel et à la gemcitabine (nab-p + GEM)	Fin d'étude anticipée Q2 2025

4. Discussion

Au total, la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de VYLOY (zolbétuximab) en 1^{ère} ligne pour les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique (JOG) localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives, et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 repose sur les résultats **issus de deux études cliniques de phase 3 multicentriques**, de supériorité, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* chimiothérapie :

- **L'étude SPOTLIGHT** ayant comparé VYLOY (zolbétuximab) en association au protocole FOLFOX6 modifié par rapport au placebo en association au protocole FOLFOX6 modifié. VYLOY (zolbétuximab) a démontré dans l'analyse principale (gel de base du 09 septembre 2022), une supériorité par rapport au groupe contrôle sur le critère de jugement principal (survie sans progression) dans la population ITT : HR= 0,75 ; IC_{95%} [0,60 ; 0,94] ; p<0,01 et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (survie globale) dans l'analyse finale (gel de base du 08/09/2023) : HR=0,78 ; IC_{95%} [0,64 ; 0,95] ; p unilatéral= 0,008.
- **L'étude GLOW** ayant comparé VYLOY (zolbétuximab) en association au protocole CAPOX par rapport au placebo en association au protocole CAPOX. VYLOY (zolbétuximab) a démontré dans l'analyse principale (gel de base du 07 octobre 2022), une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe contrôle sur le critère de jugement principal (survie sans progression) dans la population ITT : HR= 0,687 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,87], p unilatéral = 0,0007 et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (survie globale) dans l'analyse finale (gel de base du 12/01/2024) dans la population ITT avec un HR=0,763 ; IC_{95%} [0,622 ; 0,936] ; p unilatéral = 0,0047.
- Un profil de tolérance de VYLOY (zolbétuximab) notamment marqué par une majoration des nausées et des vomissements ; ainsi qu'une proportion supérieure d'arrêt de traitement lié aux EI (respectivement pour les études SPOTLIGHT et GLOW : 44,8 % et 31,9 % dans le groupe zolbétuximab *versus* 38,5 % et 25,7 % dans les groupes placebo).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- La taille modérée des bénéfices en survie sans progression et en survie globale ;
- La problématique de transposabilité des résultats à la population française (environ 30% de patients asiatiques dans l'étude SPOTLIGHT et 60% dans l'étude GLOW) chez ces patients atteints de cancer gastrique et de la jonction oesogastrique où d'après le TNCD les résultats des données obtenues en population asiatique ne sont pas systématiquement transposables aux populations non asiatiques et doivent être interprétés avec précaution ;
- Les résultats concernant le délai de détérioration confirmé (TTCD) définie par des échelles de qualité de vie et PROM) (second critère de jugement secondaire hiérarchisé) sans démonstration dans l'étude SPOTLIGHT d'une non-infériorité dans la population ITT du zolbétuximab par

rapport au groupe placebo. Seule une non-infériorité a été démontrée sur l'échelle *physical function* (1^{er} critère de la séquence hiérarchique) dans l'étude GLOW. L'interprétation de ces résultats est limitée par le choix d'une marge de non-infériorité élevée (HR= 1,33), le choix de seuils arbitraires et élevés pour définir la détérioration, des analyses réalisées en population ITT et non per protocole, et la non prise en compte des progressions et des décès comme évènements dans ces analyses ;

- Le taux important de déviations protocolaires portant notamment sur les critères d'inclusion et les traitements reçus ;
- Une analyse dans les sous-groupes pré-spécifiés suggère (sans test d'interaction) un moindre bénéfice chez les patients caucasiens que ce soit en termes de survie globale ou de survie sans progression par rapport aux patients asiatiques et une absence de bénéfice chez les patients atteints d'une tumeur de la JOG ;
- Des données robustes non disponibles concernant le statut PDL-1 des patients (recherche non prévue initialement au protocole mais réalisée de façon post-hoc avec un statut PDL-1 disponible pour 55% et 57% respectivement pour les patients de l'étude SPOTLIGHT et GLOW) alors même que la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement a changé depuis la mise en place des essais pivots GLOW et SPOTLIGHT avec la recommandation de l'association de l'immunothérapie et de la chimiothérapie chez les patients PDL-1 positif.
- L'absence de données spécifiques disponibles dans la sous-population des patients « PDL-1 négatifs ».
- Un profil de tolérance marqué par une majoration des nausées et des vomissements (67,4% et 66,5% d'évènements indésirables de vomissements dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 37,1% et 31,7% dans le groupe comparateur associé à la chimiothérapie respectivement pour les études SPOTLIGHT et GLOW et ce chez des patients avec une maladie incurable et des traitements antiémétiques déjà importants ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de VYLOY (zolbétuximab) sur la morbi-mortalité mais pas sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de VYLOY (zolbétuximab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique sont généralement diagnostiqués à un stade avancé de la maladie avec un pronostic vital engagé à court terme : la survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6% avec une médiane de survie globale (SG) inférieure à un an ; la SG à 5 ans est de l'ordre de 19 % pour les cancers de l'œsophage, tous stades confondus, en France. Enfin, malgré le fait qu'il soit difficile de

connaître la proportion de cancers ayant une surexpression Claudine (CLDN 18.2, VYLOY (zolbétuximab) n'est destiné à traiter qu'une proportion limitée de l'ensemble de ces cancers à savoir les tumeurs qui sont CLDN 18.2 positives, et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5.

5.2 Absence de traitement approprié

La chimiothérapie ne peut plus être considérée comme un traitement approprié au regard de l'apport prévisible de VYLOY (zolbétuximab) dans l'indication considérée, à savoir chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont CLDN 18.2 positives et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 dans la mesure où une supériorité du zolbétuximab associé à la chimiothérapie a été démontrée par rapport au placebo associé à la chimiothérapie en matière de survie sans progression et de survie globale dans deux études en double aveugle comparatives randomisées.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la protéine de jonction Claudine 18.2 susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en matière de survie sans progression en faveur de VYLOY (zolbétuximab) (10,6 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 8,7 mois dans le groupe comparateur pour l'étude SPOTLIGHT et 8,2 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 6,8 mois dans le groupe comparateur pour l'étude GLOW) et de survie globale (18,2 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 15,5 mois dans le groupe comparateur pour l'étude SPOTLIGHT et 14,3 mois dans le groupe zolbétuximab associé à la chimiothérapie *versus* 12,2 mois dans le groupe comparateur pour l'étude GLOW) ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de VYLOY (zolbétuximab) dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont CLDN 18.2 positives (voir rubrique 4.2 du RCP), et qui n'expriment pas PD-L1 ou qui expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) < 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

VYLOY, 100 mg, 11 décembre 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr