

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

zobétuximab

VYLOY 100 mg,**poudre pour solution à diluer pour perfusion****Inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025**

- Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication « 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 œsogastrique (JOG) localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives (voir rubrique 4.2 du RCP) ».

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VYLOY (zobétuximab), en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives.</p> <p>En l'absence de donnée, il n'est à ce jour pas possible de positionner VYLOY (zobétuximab) par rapport aux immunothérapies anti-PD1 dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives, expriment PD-L1 et sont éligibles à une immunothérapie.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.</p> <p>Prenant en compte d'une part :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la démonstration d'une supériorité, dans deux études de phase III, en double aveugle, de VYLOY (zobétuximab) en association à une bichimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport à la bichimiothérapie seule, dans la population ITT en termes de :

- survie globale : HR=0,784 ; IC_{95%} [0,644 ; 0,954] (étude SPOTLIGHT) et HR=0,763 ; IC_{95%} [0,622 ; 0,936] (étude GLOW) ;
- survie sans progression : HR= 0,751 ; IC_{95%} [0,598 ; 0,942] (étude SPOTLIGHT) et HR= 0,687 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,87] (étude GLOW) ;

mais d'autre part :

- des limites méthodologiques concernant l'analyse du délai de détérioration confirmé (TTCD) avec la non démonstration d'une non-infériorité dans l'étude SPOTLIGHT et d'une non-infériorité établie uniquement sur l'échelle physical function (1^{er} critère de la séquence hiérarchique) malgré une analyse hiérarchisée prévue aux protocoles des deux études ;
- une quantité d'effet jugé modeste en termes de survie sans progression et de survie globale ;
- d'un profil de tolérance notamment marqué par une majoration des nausées et vomissements ;
- 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) ;

la Commission considère que VYLOY (zolbétuximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) par rapport à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine 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, HER2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives.

Population cible	La population cible est estimée à maximum 1 550 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	9
3.2.1 Etude SPOTLIGHT (analyse principale)	9
3.2.2 Etude GLOW	14
3.3 Profil de tolérance	19
3.3.1 Données de tolérance issues des études SPOTLIGHT et GLOW	19
3.3.2 Données issues des PSUR	21
3.3.3 Données issues du RCP	21
3.3.4 Plan de gestion des risques	22
3.4 Synthèse des données d'utilisation	22
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	27

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 – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
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 œsogastrique (JOG) localement avancé non résecable ou métastatique, HER2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives (voir rubrique 4.2 du RCP) »
DCI (code ATC) Présentations concernées	zobétuximab (code ATC : L01FX31) VYLOY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion <ul style="list-style-type: none">– 1 flacon en verre (CIP : 34009 551 039 9 8)– 3 flacons en verre (CIP : 34009 551 040 0 1)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
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 <ul style="list-style-type: none">– 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 <ul style="list-style-type: none">– 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.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la protéine de jonction serrée CLDN18.2.
Mécanisme d'action	Les données précliniques suggèrent que le zobétuximab 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 zobétuximab 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	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>La demande de prise en charge est en cours d'évaluation en Europe.</p> <p>Le 18/10/2024, la FDA a approuvé l'utilisation de VYLOY (zolbétuximab) dans la même indication que celle de l'AMM européenne.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 11 décembre 2024. • Date d'adoption : 15 janvier 2025. – 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 ;
- 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 :

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.

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

- 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 :

- **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 ;

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 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 2024 (uniquement en cas de score CPS ≥ 10)¹¹ 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, HER2 négatif, dont les tumeurs expriment CLDN 18.2. Le statut PDL1 de la tumeur n'est pas précisé dans l'intitulé de l'indication, les anticorps anti-PD1 sont donc considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ 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 comparaison.
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 (cisplatine) ACCORD HEALTHCARE et autres génériques	Tumeurs de l'œsophage.	17/12/2014 Inscription	Important	ASMR V par rapport au princeps.

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](#)

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.
Anticorps anti-PD1				
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, 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, HER2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .	14/02/2024 (extension d'indication)	Important uniquement en cas de tumeur HER2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10	ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.
OPDIVO (nivolumab) BRISTOL-MYERS SQUIBB	En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 5 .	23/03/2022 Inscription	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.

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 (zolbétuximab) 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 HER2 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 zolbétuximab + FOLFOX modifié (5-fluorouracile + oxaliplatine) au placebo + FOLFOX modifié ;
- L'étude **GLOW (NCT03653507)**, randomisée en double aveugle, comparant l'association zolbétuximab + 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 zolbétuximab 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 résecable ou métastatique, CLDN18.2 positif (expression définie à $\geq 75\%$ des cellules tumorales) et HER2 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 résecable ou métastatique,
- Maladie localement avancée non résecable 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 HER2 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 HER2 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 + chi- miothérapie N=283	Groupe contrôle Placebo + chimio- thérapie 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 œsogastrique	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 HER2 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 inférieur 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 = 0,751 ; IC_{95%} [0,598 ; 0,942] ; p=0,0066 : les médianes de survie sans progression ont été de 10,6 mois dans le groupe zolbétuximab *versus* 8,7 mois dans le groupe placebo.

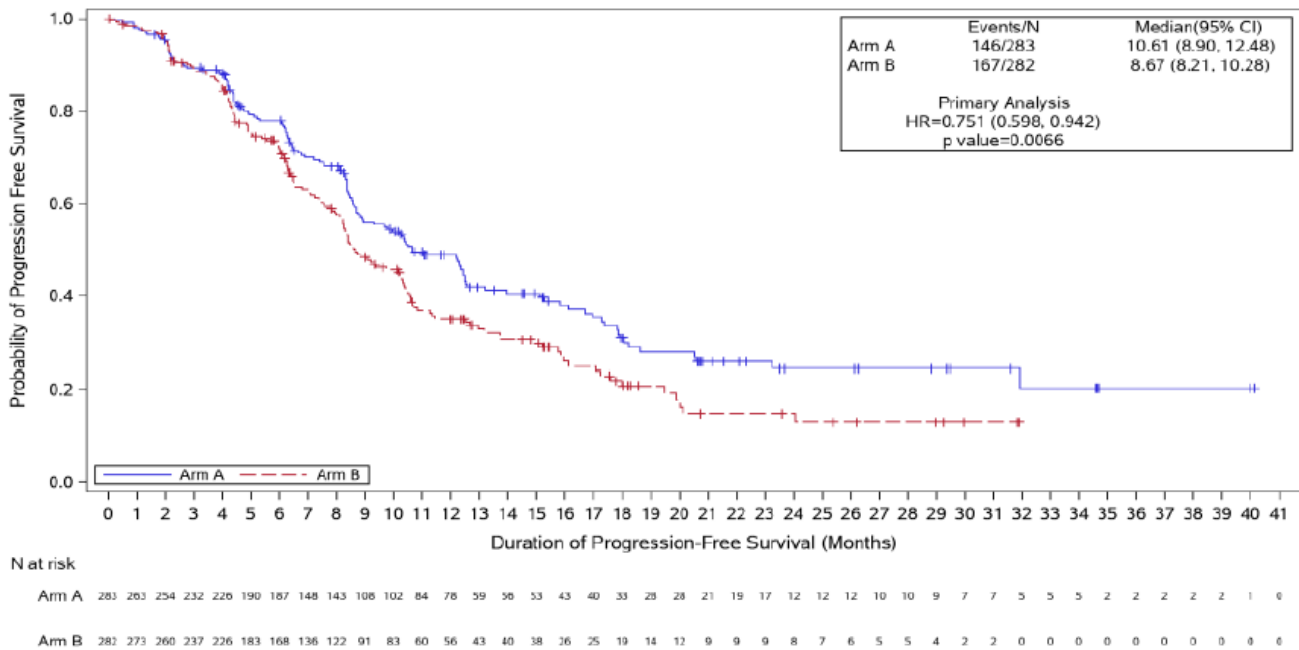


Figure 1 : Survie sans progression, courbes de Kaplan-Meier (population ITT) – gel de base du 09/09/2022 (Etude SPOTLIGHT) - Source : figure 3 page 50 du CSR de l’analyse principale de l’étude SPOTLIGHT
 Arm A = zolbétuximab + FOLFOX6m ; Arm B = placebo + FOLFOX6m

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 = 0,734, IC_{95%} : [0,590 ; 0,910], p unilatéral = 0,0024), 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 ultérieur 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=0,750 ; IC_{95%} [0,601 ; 0,936] ; p= 0,0053. 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=0,784 ; IC_{95%} [0,644 ; 0,954] ; p= 0,0075. Les médianes de survie globale ont été de 18,23 mois dans le groupe zolbétuximab *versus* 15,57 mois dans le groupe placebo.

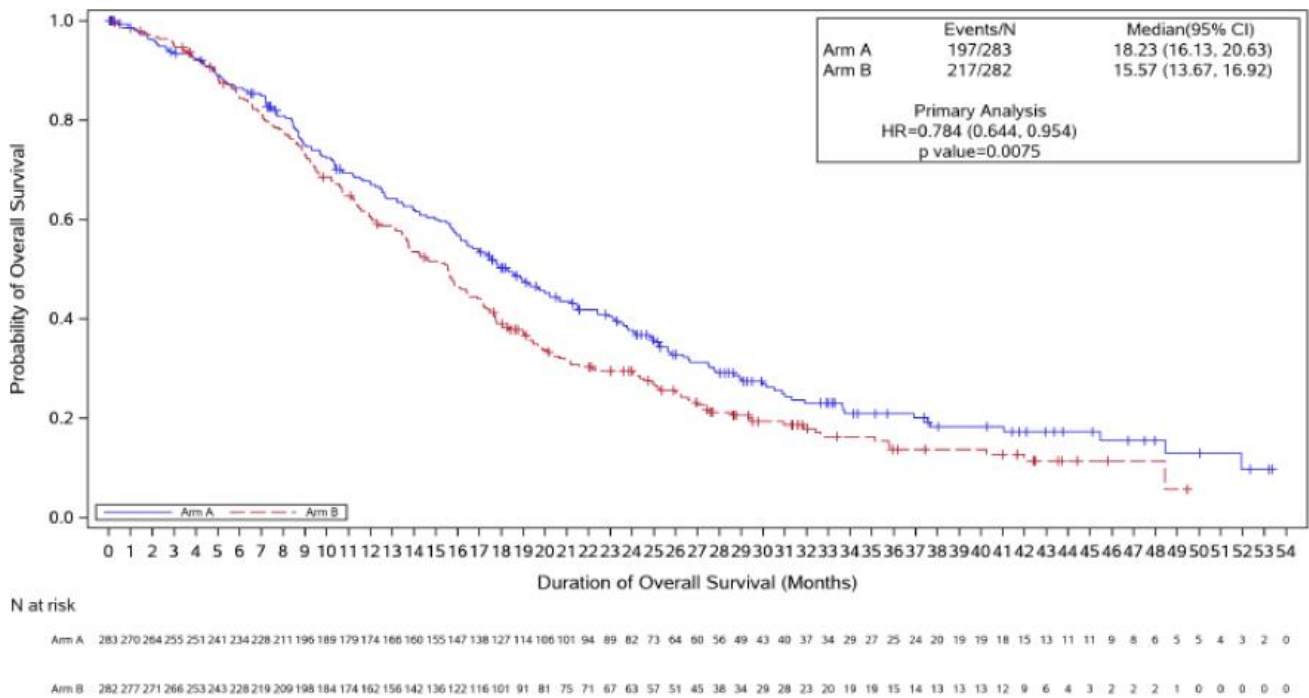


Figure 2 : Survie globale, courbes de Kaplan-Meier (population ITT) – gel de base du 08/09/2023 (Etude SPOTLIGHT) - Source : figure 6 page 46 du CSR de l'étude SPOTLIGHT

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.

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]

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 résecable ou métastatique, CLDN18.2 positif (expression définie à $\geq 75\%$ des cellules tumorales) et HER2 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 résecable 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 HER2 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.

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 + chi- miothérapie N=254	Groupe contrôle Placebo + chimio- thérapie 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 œsogastrique	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 HER2 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 [indiqué dans la version finale du SAP de l'étude GLOW], 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).

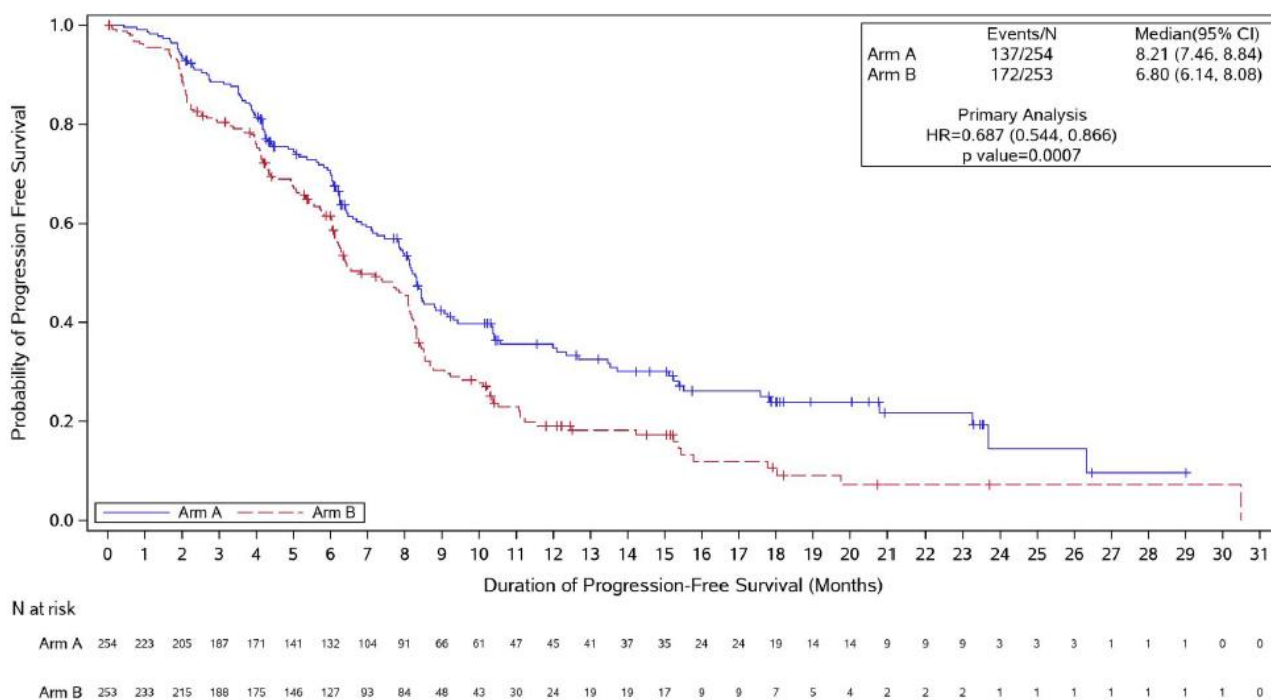


Figure 3 : Survie sans progression évaluée par un CRI, courbes de Kaplan-Meier (population ITT) – gel de base du 07/10/2022 (analyse principale) - étude GLOW

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, IC_{95%} : [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 ultérieur 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 ; IC_{95%} [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.

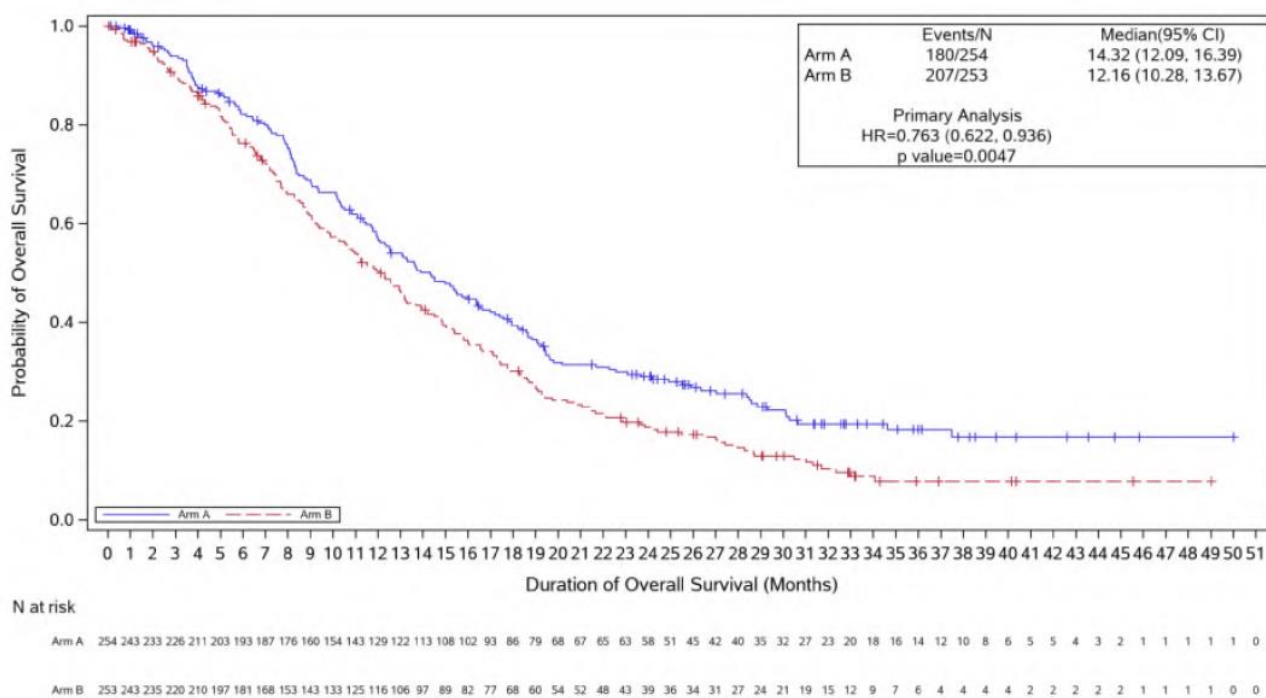


Figure 4 : Survie globale, courbes de Kaplan-Meier (population ITT) – gel de base du 12/01/2024 (analyse finale de la survie globale - étude GLOW

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 :

3. Test de non-infériorité de la fonction physique (physical function, PF)
4. Test de non-infériorité sur la douleur du module « Oesophago-Gastric Module 25 »
5. Test de non-infériorité du GHS/QoL
6. Test de supériorité de la PF
7. Test de supériorité de la douleur de l'OG25-PA
8. 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 Gel de base du 08/09/2023		Etude GLOW Gel de base du 12/01/2024	
	Groupe zolbé- tuximab. + FOLFOX6m	Groupe placebo + FOLFOX6m	Groupe zolbé- tuximab + CAPOX	Groupe placebo + CAPOX
Score PF	N=283 (100)	N=282 (100)	N=254 (100)	N=253 (100)
Nombre d'événements de détérioration, 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)	
Score OG-25 pain	NA		N=254 (100)	N=253 (100)
Nombre d'événements de détérioration, 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 la tolérance générale chez les patients des deux études.

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

Variables	Etude SPOTLIGHT Gel base 08/09/2023		Etude GLOW Gel base 12/01/2024	
	Groupe zolbé- tuximab + FOLFOX6m (n=279)	Groupe placebo + FOLFOX6m (n=278)	Groupe zolbé- tuximab + 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 placebo + FOLFOX6m par rapport au groupe zolbétuximab + FOLFOX6m étaient la douleur abdominale (31,3% *versus* 25,1%), la thrombocytopenie (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 ($\geq 20,0$ %)).

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 hématomérose, une thrombopénie et un choc septique.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Tableau 4 : Description des événements indésirables d'intérêt particulier des études SPOTLIGHT et GLOW

Variables	Etude SPOTLIGHT Gel base 08/09/2023		Etude GLOW 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)
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)	103 (37,1)	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 0.3, 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)	Analyse finale survie globale : Q4 2025

4. Discussion

Au total, la demande d'inscription 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 résecable ou métastatique, HER2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives, 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= 0,751 ; IC_{95%} [0,598 ; 0,942] et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (survie globale) dans l'analyse finale (gel de base du 08/09/2023) : HR=0,784 ; IC_{95%} [0,644 ; 0,954].
- **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%} [0,544 ; 0,866], 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].
- 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 œsogastrique 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 pourcentage 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 ;
- L'absence de données robustes 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 des études 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. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

VYLOY (zolbétuximab), en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives.

En l'absence de donnée, il n'est à ce jour pas possible de positionner VYLOY (zolbétuximab) par rapport aux immunothérapies anti-PD1 dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives, expriment PD-L1 et sont éligibles à une immunothérapie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont : les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les adénocarcinomes gastriques ou de la jonction œsogastrique avancés non résécables ou métastatiques sont des maladies graves qui engagent le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ VYLOY (zolibétuximab), en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison d'un impact sur la morbi-mortalité avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression mais sans impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

VYLOY (zolibétuximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VYLOY (zolibétuximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VYLOY (zolibétuximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte d'une part :

- la démonstration d'une supériorité, dans deux études de phase III, en double aveugle, de VYLOY (zolibétuximab) en association à une bichimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport à la bichimiothérapie seule, dans la population ITT en termes de :
 - survie globale : HR=0,784 ; IC_{95%} [0,644 ; 0,954] (étude SPOTLIGHT) et HR=0,763 ; IC_{95%} [0,622 ; 0,936] (étude GLOW) ;
 - survie sans progression : HR= 0,751 ; IC_{95%} [0,598 ; 0,942] (étude SPOTLIGHT) et HR= 0,687 ; IC_{95%} [0,544 ; 0,866] (étude GLOW) ;

mais d'autre part :

- des limites méthodologiques concernant l'analyse du délai de détérioration confirmé (TTCD) avec la non démonstration d'une non-infériorité dans l'étude SPOTLIGHT et d'une non-infériorité uniquement sur l'échelle physical function (1^{er} critère de la séquence hiérarchique) dans l'étude GLOW malgré une analyse hiérarchisée prévue aux protocoles des deux études ;
- une quantité d'effet jugé modeste en termes de survie sans progression et de survie globale,
- d'un profil de tolérance notamment marqué par une majoration des nausées et vomissements ;
- 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) ;

la Commission considère que VYLOY (zolibétuximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) localement avancé non résecable ou métastatique, HER2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives.

5.5 Population cible

La population cible de VYLOY est représentée par les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER2 négatif et dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives.

En France en 2023 :

- l'incidence du cancer gastrique a été évaluée à 6 515 patients ; l'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente touchant plus de 90 % des patients atteints de cancers gastriques (soit 5 864 patients)^{1,2,4} ;
- l'incidence du cancer de l'œsophage a été évaluée à 5 499 patients¹ ; l'adénocarcinome se développe au niveau du bas œsophage (le plus souvent au niveau de la JOG où il constitue le type histologique le plus souvent retrouvé) ; l'adénocarcinome touche 38 % des patients atteints de cancers de l'œsophage (soit 2 090 patients)⁷.

Au moment du diagnostic, environ 30 % des patients sont d'emblée au stade métastatique. Parmi les 70 % restants, diagnostiqués à un stade localisé, 35 à 80 % vont présenter des récives dont 90 % à distance (métastases)¹⁶.

Concernant la surexpression HER2, elle concernerait 10 à 23 % des adénocarcinomes gastriques^{3,4}, et 15 à 30% des adénocarcinomes de la JOG⁶.

Parmi ces patients, selon l'analyse de la cohorte FREGAT, 72% reçoivent une première ligne de chimiothérapie¹⁷.

Il est difficile de déterminer la proportion de tumeur exprimant CLDN 18.2. D'après les données des deux études pivots (SPOTLIGHT et GLOW), la proportion de patients serait de l'ordre de 24 à 38%.

¹⁶ Fayçal, et al. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French district of Finistère between 1984 and 1995. Gastroentérologie Clin Biol, 2005. 29(1): p. 23-32.

¹⁷ Base de Données Nationale des Cancers Oeso-gastriques FREGAT : Characteristics, management and survival of patients with unresectable/locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma included in the FREGAT database. CHU de Lille, 2023.

	Cancer gastrique		Cancer de la JOG	
Incidence (2023)	6 515		5 499	
Adénocarcinome (90% pour les cancers gastriques, 38 pour les cancers de la JOG)	5 864		2 090	
Stade métastatique au diagnostic (30%)	1 760		627	
Stade localisé au diagnostic (70%)	4 104		1 463	
avec récurrence (35-80%) dont métastases (90%)	1 293	2 955	461	1 053
Total des patients atteints d'un adénocarcinome avancé	3 053	4 715	1 088	1 680
HER2 négatif (77-90% pour les cancers gastriques, 70-85% pour les cancers de la JOG)	2350	4244	762	1428
CLDN 18.2 positif (24-38%)	564	1613	183	543
Patients recevant une 1 ^{ère} ligne de traitement (72%)	407	1162	132	391

La population cible est estimée à maximum 1 550 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.