

VYLOY™

zolbétuximab

100 mg et 300 mg poudre
pour solution à diluer pour perfusion



Une option thérapeutique
ciblée pour les patients
CLDN18.2+

Cibler la CLDN18.2 dans l'adénocarcinome G/JOG localement avancé non résécable ou métastatique.

VYLOY™ (zolbétuximab) est un anticorps monoclonal indiqué, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en 1^{ère} ligne de traitement des 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 positives¹

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.
- Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

G/JOG : gastrique/jonction oeso-gastrique.



VYLOY™ :

indication & introduction

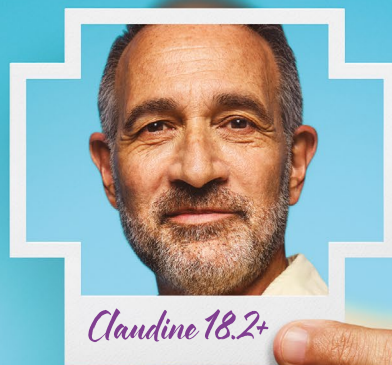
Place dans la stratégie thérapeutique de VYLOY™ :²

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, HER-2 négatif dont les tumeurs sont CLDN 18.2 positives, expriment PD-L1 et sont éligibles à une immunothérapie.

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 ou par un test validé.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

PREMIER TRAITEMENT CIBLANT LA CLDN18.2 À AVOIR OBTENU UNE AMM EN EUROPE



Le traitement doit être prescrit, instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Des moyens pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques doivent être disponibles.

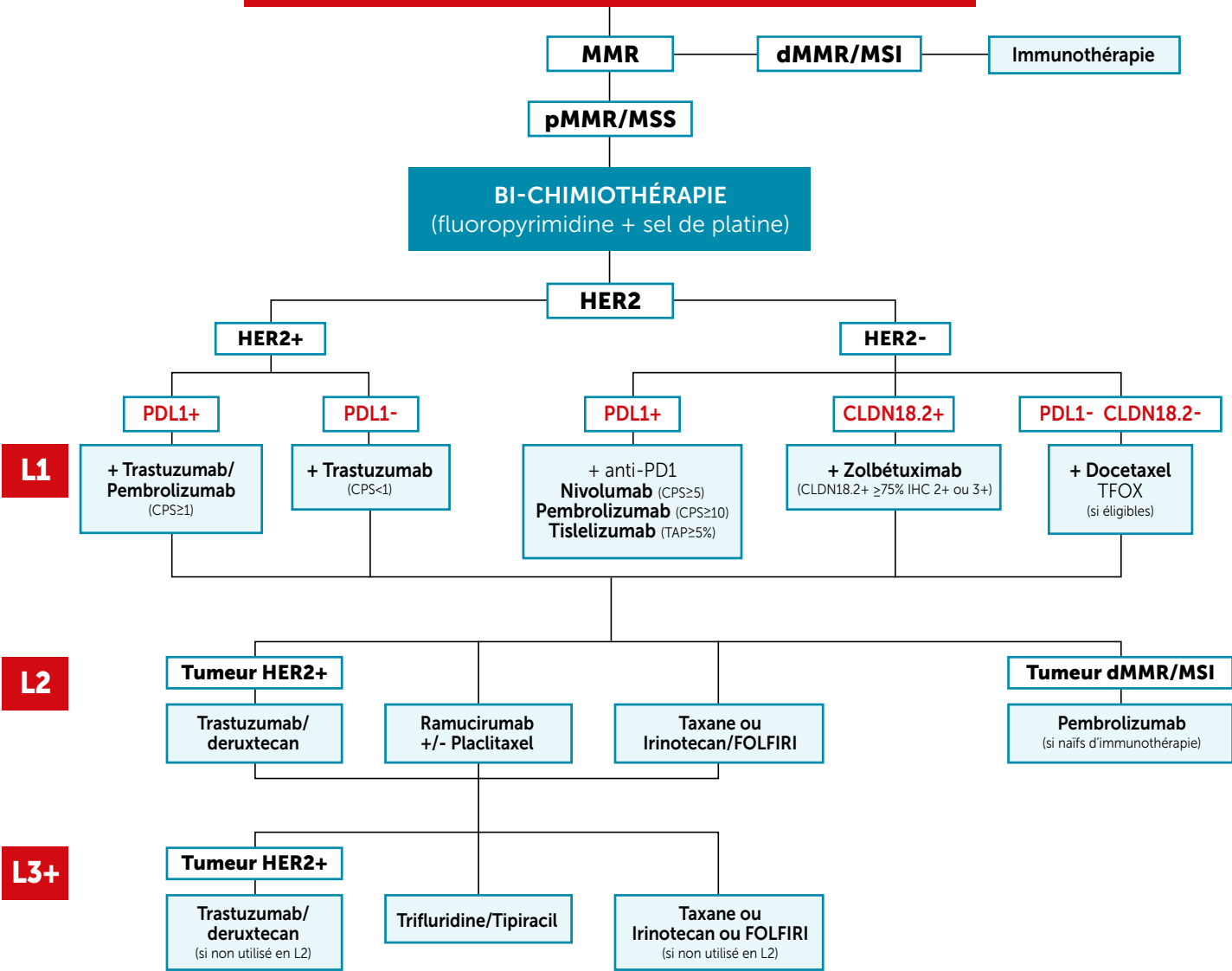
Traitements des formes avancées du cancer gastrique³

Schéma extrait du TNCD* incluant des molécules sans AMM et/ou non remboursées en France (non évaluées à ce titre par les autorités sanitaires notamment françaises).
*TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

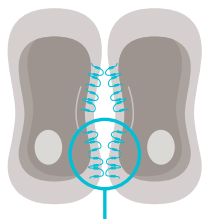
RECOMMANDATIONS
TNCD

TRAITEMENTS DES CANCERS GASTRIQUES MÉTASTATIQUES

Biomarqueurs : HER2, PD-L1, MMR, claudine 18.2 (CLDN 18.2)



VYLOY™ : un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement la CLDN18.2



La CLDN18.2

Protéine située dans les jonctions serrées intercellulaires de la muqueuse gastrique normale.⁴

Au cours de l'évolution de la tumeur, elle devient surexposée et alors accessible aux anticorps.

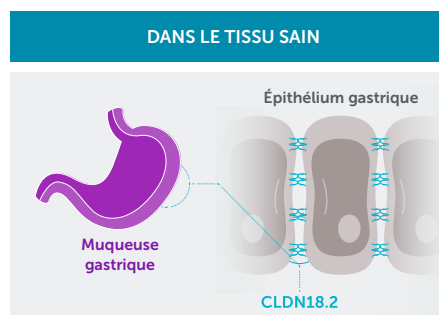
CLDN18.2 est détectable par immunohistochimie.⁴

38%

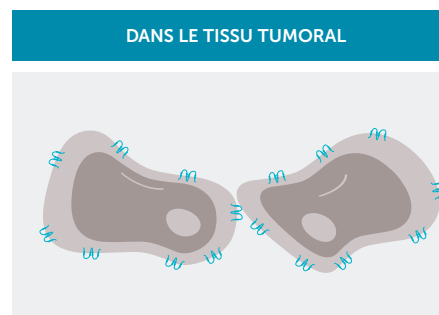
DES PATIENTS

avec un adénocarcinome gastrique/JOG sont CLDN18.2 positifs.*^{4,5}

VYLOY™ se lie spécifiquement à la protéine CLDN18.2, exposée sur des cellules tumorales gastriques^{1,5,6}



Dans la muqueuse gastrique saine, la CLDN18.2 est normalement dissimulée dans les jonctions serrées.⁶



Durant le développement tumoral, la perte de polarité des cellules de la muqueuse gastrique peut entraîner une plus grande exposition de CLDN18.2.⁶

TESTER LA CLDN18.2, C'EST IDENTIFIER DES PATIENTS ÉLIGIBLES À CE TRAITEMENT.

*Une tumeur positive à la protéine CLDN18.2 est définie par ≥ 75 % des cellules tumorales présentant une coloration immunohistochimique membranaire CLDN18 modérée à forte (par un test validé).

G/JOG : gastrique/jonction oeso-gastrique.

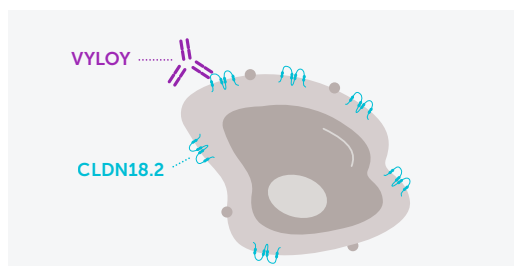
VYLOY™ : un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement la CLDN18.2

VYLOY™ est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement la CLDN18.2^{4,5}

Lorsque le zolbétuximab se fixe sur la CLDN18.2 à la surface des cellules tumorales, il induit une double toxicité cellulaire :^{1,6-8}

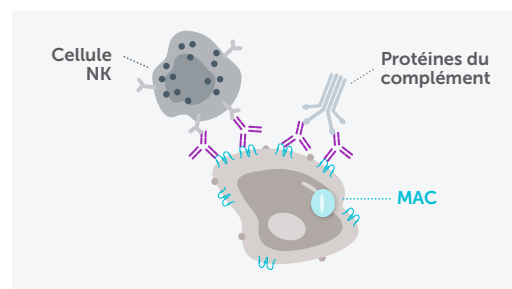
- une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
- une cytotoxicité dépendante du complément (CDC)

CIBLER



- Fixation sur la protéine CLDN18.2 pour une action ciblée : ADCC et CDC.

ACTIVER



- ADCC : les cellules Natural Killer (NK) sont mobilisées vers les cellules tumorales ciblées.
- CDC : les protéines du complément s'assemblent pour former le complexe d'attaque membranaire (MAC).

DÉTRUIRE



- Lyse des cellules tumorales CLDN18.2+ via la cytotoxicité induite par le zolbétuximab.

La chimiothérapie augmente l'expression de CLDN18.2 à la surface des cellules.⁹ Lorsque VYLOY™ est associé à une chimiothérapie, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et la cytotoxicité médiée par le complément sont augmentées.^{1,9}

AVANT L'ADMINISTRATION



- **En cas de nausées et/ou vomissements avant l'administration de VYLOY™**, les symptômes doivent revenir à **un grade ≤ 1 avant l'administration de la première perfusion**.



- **Avant chaque perfusion de VYLOY™**, les patients doivent recevoir une prémédication associant différents antiémétiques (*p. ex., les antagonistes des récepteurs NK-1 et les antagonistes des récepteurs 5-HT3, ou d'autres médicaments selon leurs indications*).

- **Une prémédication associant différents antiémétiques** est importante pour la prise en charge des nausées et des vomissements **afin d'éviter un arrêt précoce du traitement par VYLOY™**.
- Une prémédication avec des corticostéroïdes systémiques selon les recommandations de traitement locales peut également être envisagée, en particulier avant la première perfusion de VYLOY™.

DOSE RECOMMANDÉE



- **La dose recommandée doit être calculée en fonction de la surface corporelle** pour la dose de charge et les doses d'entretien de VYLOY™.

DOSE DE CHARGE UNIQUE (CYCLE 1)

800 mg/m² par voie intraveineuse
à jour 1 du cycle 1^a

Administer VYLOY™ en association
avec une chimiothérapie
à base de fluoropyrimidine et de sels de platine^b

DOSES D'ENTRETIEN (CYCLES SUIVANTS)

600 mg/m² en IV toutes les 3 semaines
en débutant 3 semaines après la dose de charge unique,
ou

400 mg/m² en IV toutes les 2 semaines
en débutant 2 semaines après la dose de charge unique,

Administer VYLOY™ en association
avec une chimiothérapie
à base de fluoropyrimidine et de sels de platine^b

DURÉE DU TRAITEMENT

Jusqu'à la progression de la maladie
ou la survenue d'une toxicité inacceptable

Si VYLOY™ et la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine sont administrés le même jour, VYLOY™ doit être administré en premier.

^a. La durée du cycle de traitement par VYLOY™ est déterminée en fonction de la chimiothérapie de référence associée.

^b. Consulter les informations de prescription de la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine ou de sels de platine pour les informations relatives à la posologie de la chimiothérapie.

MODIFICATION DE DOSE

- **Aucune réduction de dose de VYLOY™ n'est recommandée.**
- Les effets indésirables sous VYLOY™ sont pris en charge par une réduction du débit de perfusion, une interruption et/ou un arrêt du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES	SÉVÉRITÉ ^a	MODIFICATION DE LA DOSE
Réactions d'hypersensibilité	Réaction anaphylactique, anaphylaxie suspectée, grade 3 ou 4	• Interrompre immédiatement la perfusion et arrêter définitivement.
	Grade 2	• Interrompre la perfusion jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre à un débit de perfusion réduit^b jusqu'à la fin de la perfusion. • Pour la perfusion suivante, administrer une prémédication par antihistaminiques et utiliser les débits de perfusion mentionnés dans le RCP.
Réaction liée à la perfusion	Grade 3 ou 4	• Interrompre immédiatement la perfusion et arrêter définitivement.
	Grade 2	• Interrompre la perfusion jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre à un débit de perfusion réduit^b jusqu'à la fin de la perfusion. • Pour la perfusion suivante, administrer une prémédication par antihistaminiques et utiliser les débits de perfusion mentionnés dans le RCP.
Nausée	Grade 2 ou 3	• Interrompre la perfusion jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre à un débit de perfusion réduit^b jusqu'à la fin de la perfusion. • Pour la prochaine perfusion, administrer aux débits de perfusion mentionnés dans le RCP.
Vomissement	Grade 4	• Arrêter définitivement.
	Grade 2 ou 3	• Interrompre la perfusion jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre à un débit de perfusion réduit^b jusqu'à la fin de la perfusion. • Pour la prochaine perfusion, administrer aux débits de perfusion mentionnés dans le RCP.

a. La toxicité a été classifiée selon les critères NCI-CTCAE v4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03), le grade 1 indiquant une toxicité légère, le grade 2 une toxicité modérée, le grade 3 une toxicité sévère et le grade 4 une toxicité mettant en jeu le pronostic vital.

b. Le débit de perfusion réduit doit être déterminé selon l'évaluation clinique du médecin en fonction de la tolérance du patient, de la sévérité de la toxicité et du débit de perfusion précédemment toléré (voir rubrique 4.4 du RCP pour les recommandations de surveillance des patients).

DÉBIT DE PERFUSION

DOSE DE ZOLBÉTUXIMAB	DÉBIT DE PERFUSION	
	Premières 30-60 minutes	Durée restante de la perfusion ^b
DOSE DE CHARGE UNIQUE (CYCLE 1, JOUR 1) ^a		
800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	De 150 à 300 mg/m ² /h
DOSES D'ENTRETIEN		
600 mg/m ² toutes les 3 semaines ou 400 mg/m ² toutes les 2 semaines	75 mg/m ² /h ou 50 mg/m ² /h	De 150 à 300 mg/m ² /h ou de 100 à 200 mg/m ² /h

a. La durée du cycle de traitement par VYLOY™ est déterminée en fonction de la chimiothérapie de référence associée.
b. En l'absence de réactions indésirables au bout de 30-60 minutes, le débit de perfusion peut être augmenté en fonction de la tolérance.



Un outil d'aide à la reconstitution
et à l'administration, la calculatrice Vyloy™,
est accessible en scannant ce QR code.

MODE D'ADMINISTRATION



- Administrer **par voie intraveineuse**.



- Administrer par perfusion intraveineuse **sur une durée minimum de 2 heures**.
- Pas d'administration en injection rapide ou en bolus intraveineux.



- Si administration de VYLOY™ et de la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine se fait le même jour, **administrer zolbétuximab en premier**.



- Pour limiter le risque d'effets indésirables, recommandation de **commencer chaque perfusion à un débit plus lent pendant 30 à 60 minutes** et de l'augmenter progressivement en fonction de la tolérance au cours de la perfusion.



- Si la durée de la perfusion dépasse la durée recommandée de conservation à température ambiante ($\leq 25^{\circ}\text{C}$ pendant 8 heures à compter de la fin de la préparation de la solution pour perfusion), **jeter la poche de perfusion et préparer une nouvelle poche** pour poursuivre la perfusion.

CONSERVATION



FLACON NON OUVERT

4 ans.



À conserver
au réfrigérateur
(2 °C - 8 °C).



Ne pas
congeler.



À conserver
dans l'emballage
d'origine à l'abri
de la lumière.



SOLUTION RECONSTITUÉE EN FLACON

- Les flacons reconstitués peuvent être conservés à température ambiante (≤ 25 °C) jusqu'à 6h.
- Ne pas les congeler ni les exposer à la lumière directe du soleil.
- Jeter les flacons non utilisés de solution reconstituée une fois la durée de conservation recommandée écoulée.



SOLUTION DILUÉE DANS LA POCHE DE PERFUSION

- D'un point de vue microbiologique, la solution diluée dans la poche **doit être administrée immédiatement**.
- Si ce n'est pas le cas, la poche de perfusion préparée doit être conservée :
 - **Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 24 heures**, temps de perfusion inclus, à partir de la fin de la préparation de la poche de perfusion. Ne pas congeler.
 - **À température ambiante (≤ 25 °C) pendant un maximum de 8 heures**, temps de perfusion inclus, à partir de la sortie de la poche de perfusion préparée du réfrigérateur.
- Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
- Jeter les poches de perfusion préparées non utilisées une fois le délai de conservation recommandé écoulé.

POPULATIONS PARTICULIÈRES



INSUFFISANCE RÉNALE

- **Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte légère** ($\text{Clcr}^* \geq 60$ à < 90 mL/min) **ou modérée** ($\text{Clcr} \geq 30$ à < 60 mL/min) de la fonction rénale.

Aucune recommandation posologique n'a été établie chez les patients présentant une **atteinte sévère de la fonction rénale** ($\text{Clcr} \geq 15$ à < 30 mL/min).



INSUFFISANCE HÉPATIQUE

- **Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère** (bilirubine totale [BT] $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] $>$ LSN, ou BT > 1 à $1,5 \times$ LSN et quel que soit le taux des ASAT).

Aucune recommandation posologique n'a été établie chez les patients présentant **une insuffisance hépatique modérée** (BT $> 1,5$ à $3 \times$ LSN et quel que soit le taux des ASAT) **ou sévère** (BT > 3 à $10 \times$ LSN et quel que soit le taux des ASAT).

PERSONNES ÂGÉES



- **Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de ≥ 65 ans.** Les données des patients de 75 ans et plus ayant été traités par le zolbétuximab sont limitées.

POPULATION PÉDIATRIQUE



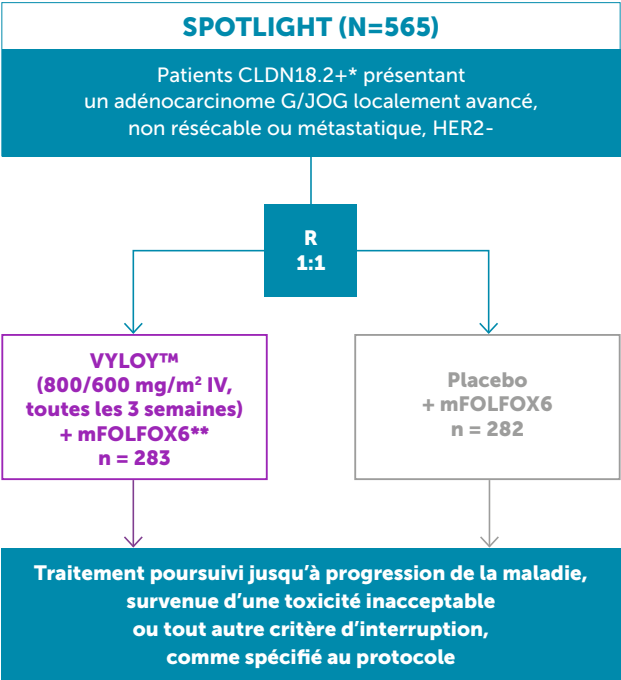
- Il n'existe pas d'utilisation justifiée de VYLOY™ dans la population pédiatrique dans l'indication de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction cœso-gastrique.

*Clairance de la créatinine.

SPOTLIGHT : VYLOY™ + mFOLFOX6 vs placebo + mFOLFOX6

MÉTHODOLOGIE⁵

DESIGN DE L'ÉTUDE



Patients randomisés 1:1 pour recevoir zolbétuximab + mFOLFOX6 ou placebo + mFOLFOX6 en cycles de 42 jours.

Cycles 1-4	Cycles 5+
zolbétuximab + mFOLFOX6	zolbétuximab + 5-FU# en continu + acide folinique à la discrétion de l'investigateur
versus	versus
Placebo + mFOLFOX6	placebo + 5-FU# en continu + acide folinique à la discrétion de l'investigateur

*Au Japon, le 5-FU pouvait être remplacé par du levofolinate 200 mg/m².

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycles 5 et +
VYLOY™ perfusion IV	J1 : Dose de charge de 800 mg/m²	600 mg/m²			
	J22 : dose d'entretien de 600 mg/m²	J1 et J22	J1 et J22	J1 et J22	J1 et J22
Acide folinique en IV	400 mg/m²				En continu
	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	
5-FU en IV	Bolus de 400 mg/m² suivi d'une perfusion à 2400 mg/m² sur 46–48h				à la discrétion de l'investigateur
	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	
Oxaliplatine en IV	85 mg/m²				-
	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	J1, J15 et J29	

- Aucune modification de dose de zolbétuximab/placebo n'était autorisée. Les effets indésirables ont été pris en charge par une réduction du débit de perfusion, une interruption et/ou un arrêt du traitement.
- **Prémédication recommandée avec des antiémétiques comme les antagonistes des récepteurs NK-1 et les antagonistes des récepteurs 5-HT3.**

Dates des analyses des critères d'évaluation :^{5,10}
Date de l'extraction des données (cut-off) pour l'analyse principale (analyse finale de la survie sans progressions, SSP) : 9 septembre 2022. Date de l'extraction des données pour l'analyse finale de la survie globale (SG) : 8 septembre 2023.***

*CLDN18.2+ : ≥ 75 % des cellules tumorales présentant une coloration immunohistochimique membranaire CLDN18 modérée à forte (par un test validé).
**Les patients ont reçu jusqu'à 12 traitements de mFOLFOX6 sur 4 cycles.
***Un contrôle de l'inflation du risque alpha entre l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de la survie globale était prévu. Les tests des hypothèses pour les analyses intermédiaires et finales de la SG n'ont été réalisés que si la significativité statistique était atteinte sur le critère de jugement principal.
CLDN : Claudine ; G/JOG : gastrique/jonction oesogastrique ; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2.

SPOTLIGHT : VYLOY™ + mFOLFOX6 vs placebo + mFOLFOX6

MÉTHODOLOGIE⁵

CRITÈRES D'INCLUSION & D'EXCLUSION

PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION⁵

- Âge ≥ 18 ans
- Confirmation histologique et radiologique d'un adénocarcinome gastrique / JOG localement avancé, non résecable ou métastatique (critères RECIST v1.1) dans les 28 jours précédents l'inclusion
- Maladie évaluable radiologiquement (mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST v1.1)
- HER-2 négatif
- CLDN18.2+*
- ECOG-PS 0 ou 1

PRINCIPAUX CRITÈRES D'EXCLUSION⁵

- Chimiothérapie dans les 6 mois précédant la randomisation**
- Radiothérapie dans les 2 semaines précédant la randomisation
- Grossesse, allaitement
- Infection VIH, VHB et/ou VHC
- Antécédents de métastases cérébrales
- Obstruction pyloroduodénale complète ou partielle
- Maladie cardiovasculaire significative

*CLDN18.2 + : ≥ 75 % des cellules tumorales présentant une coloration immunohistochimique membranaire CLDN18 modérée à forte (par un test validé).

**Toutefois, le patient pouvait avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, une immunothérapie ou d'autres thérapies anticancéreuses systémiques, à condition qu'elles aient été achevées au moins 6 mois avant la randomisation.

ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status ; G/JOG : gastrique/ jonction œsogastrique ; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2 ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumor ; VHB/VHC : Virus de l'hépatite B/C, VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

CRITÈRE PRINCIPAL⁵

- Survie sans progression[§] (SSP) (selon les critères RECIST v1.1)

CRITÈRES SECONDAIRES⁵

Critères secondaires clés

- Survie globale (SG)
- Temps jusqu'à détérioration confirmée, (délai entre la randomisation et la première détérioration cliniquement significative), sur la base du score de fonction physique, de la douleur et de la qualité de vie.[#]

Autres critères secondaires

- Taux de réponse objective (TRO)[#]
- Durée de réponse (DR)[#]

Non présenté dans ce document.

§ Définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression radiologique de la maladie ou la date de décès toutes causes.

SPOTLIGHT :

VYLOY™ + mFOLFOX6 vs placebo + mFOLFOX6

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES & DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION⁵

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient équilibrées entre les deux groupes, avec une majorité de patients présentant un adénocarcinome gastrique.⁵

CARACTÉRISTIQUES À L'INCLUSION		VYLOY™ + mFOLFOX6 (n=283)	PLACEBO + mFOLFOX6 (n=282)
Âge, années	Médiane (intervalle IQ)	62,0 (51,0 - 69,0)	60,0 (50,0 - 69,0)
Sexe, n (%)	Masculin	176 (62)	175 (62)
	Féminin	107 (38)	107 (38)
Région, n (%)	Asie	88 (31)	89 (32)
	Hors Asie	195 (69)	193 (68)
Localisation de la tumeur primitive, n (%)	Estomac	219 (77)	201 (74)
	Jonction œsogastrique (JOG)	64 (23)	72 (26)
Organes avec des métastases, n (%)	0-2	219 (77)	219 (78)
	≥ 3	64 (23)	63 (22)
Localisation des métastases, n (%)*	Ganglion lymphatique	101 (36)	109 (39)
	Péritoine	94 (33)	76 (27)
	Foie	62 (22)	75 (27)
	Poumon	36 (13)	33 (12)
	Os	28 (10)	23 (8)
	Cavité abdominale	19 (7)	17 (6)
	Ovaire	16 (6)	19 (7)
Antécédent de gastrectomie, n (%)	Oui	84 (30)	82 (29)
	Non	199 (70)	200 (71)

*Ne sont présentées que les localisations des métastases identifiées chez > 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

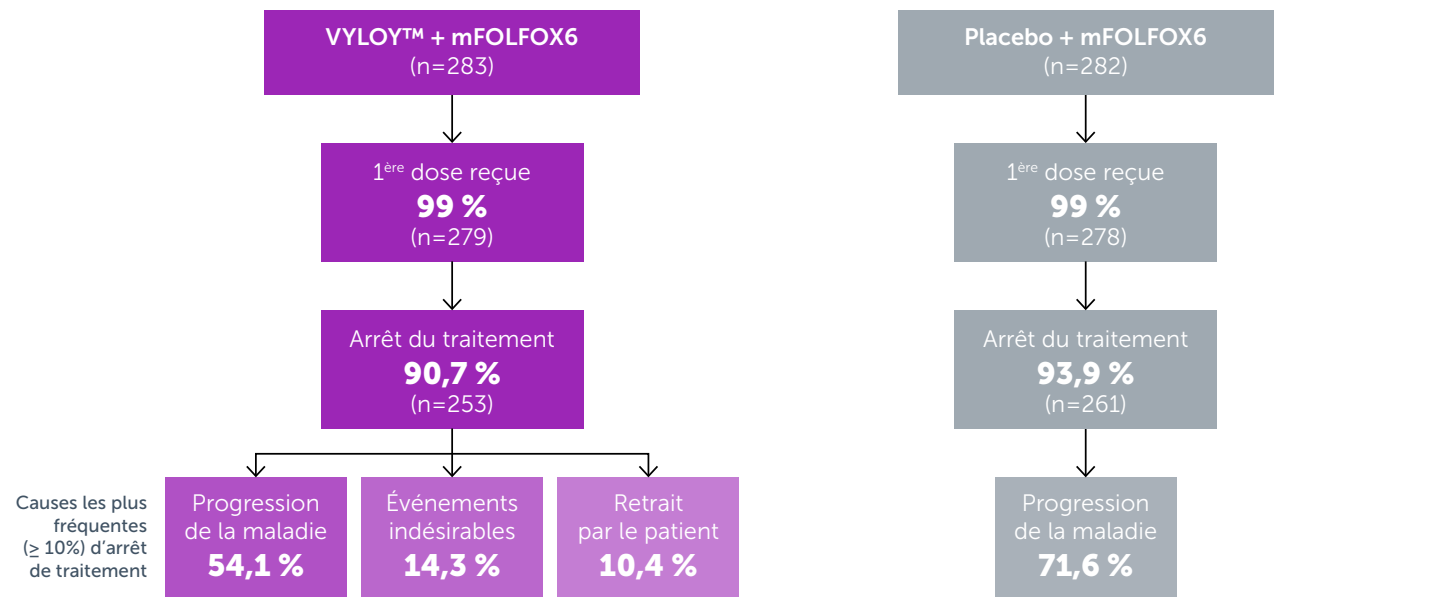
CARACTÉRISTIQUES À L'INCLUSION		VYLOY™ + mFOLFOX6 (n=283)	PLACEBO + mFOLFOX6 (n=282)
Classification de Lauren (stades), n (%)	Diffus	82 (29)	117 (41)
	Intestinal	70 (25)	66 (23)
	Mixte	31 (11)	13 (5)
	Autre	49 (17)	40 (14)
	Inconnue	50 (18)	42 (15)
	Donnée manquante	1 (< 1)	4 (1)
ECOG performance status, n (%)	0	125 (44)	115 (41)
	1	153 (54)	163 (58)
	2 [†]	1 (< 1)	0
	Donnée manquante [‡]	4 (1)	4 (1)
Maladie mesurable, n (%)	Oui	211 (75)	211 (75)
	Non	72 (25)	71 (25)

[†] Les mesures de référence ont été rapportées à J1 du cycle 1, date à laquelle ces patients avaient un score de performance ECOG de 2. Ces patients avaient un score de 1 lors de la sélection et étaient donc éligibles.

[‡] Les mesures de référence ont été rapportées à J1 du cycle 1 ; les patients signalés avec cette information manquante n'ont reçu aucun traitement, et aucune référence n'a donc été définie selon le plan d'analyse statistique. Cependant, lors de la sélection, ces patients avaient un ECOG-PS de 0 ou 1, et étaient donc éligibles.

SPOTLIGHT : VYLOY™ + mFOLFOX6 vs placebo + mFOLFOX6

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES & DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION⁵



A la date du cut-off du 8 sept 2023, au moins une dose de traitement a été administrée à 279 (99 %) des 283 patients du groupe zolbétuximab et à 278 (99 %) des 282 patients du groupe placebo.

Dans le groupe zolbétuximab, 253 patients (90,7 %) du groupe zolbétuximab + mFOLFOX6 ont arrêté le traitement par zolbétuximab et 261 patients (93,9 %) du groupe placebo + mFOLFOX6 ont arrêté le traitement par placebo.

Dans le groupe zolbétuximab + mFOLFOX6, les causes les plus fréquentes (≥ 10%) d'arrêt du traitement ont été la progression de la maladie (54,1 %), les événements indésirables (14,3 %) et le retrait par le patient (10,4 %).

Dans le groupe placebo + mFOLFOX6 modifié, il s'agissait de la progression de la maladie (71,6 %).¹⁰

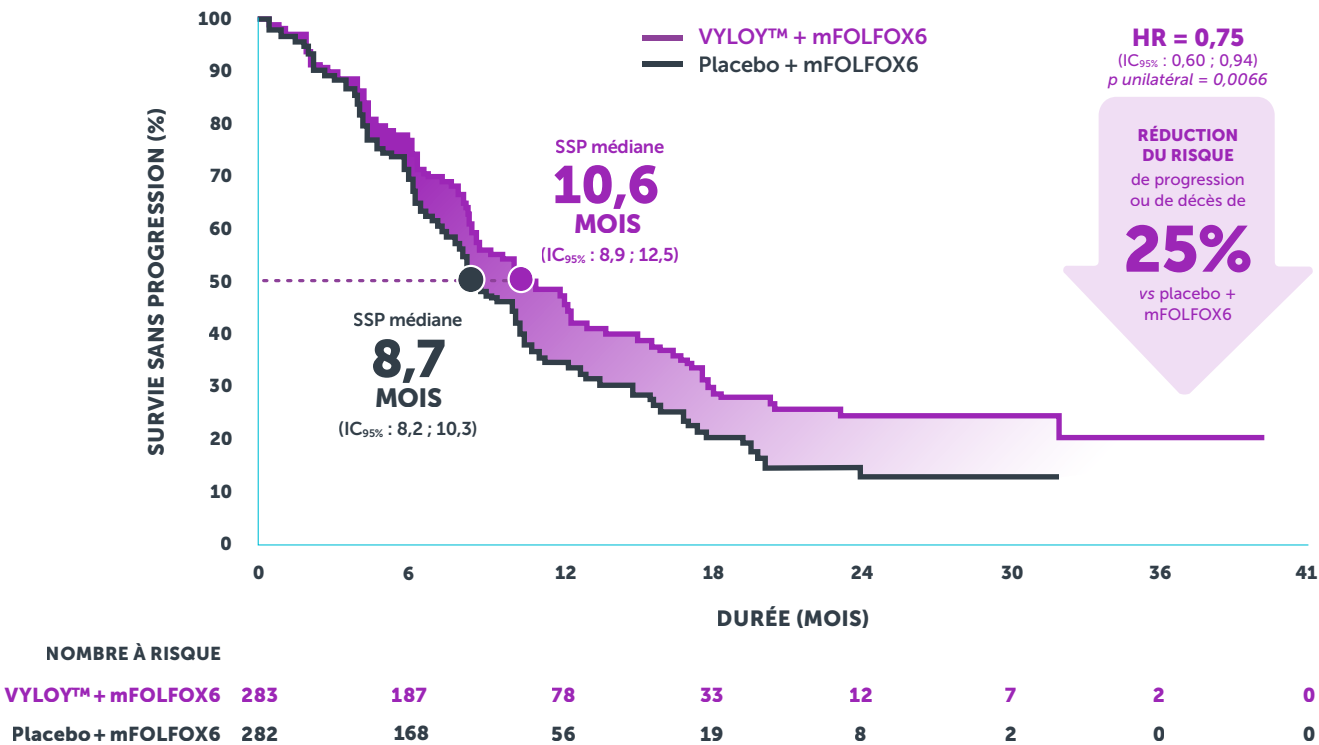
SPOTLIGHT : VYLOY™ + mFOLFOX6 vs placebo + mFOLFOX6

CRITÈRE PRINCIPAL

EFFICACITÉ SPOTLIGHT : survie sans progression (SSP)⁵

VYLOY™ + mFOLFOX6 :
amélioration significative de la survie sans
progression vs placebo + mFOLFOX6⁵
dans la population ITT*
Analyse principale - Cut-off du 9 septembre 2022.

SURVIE SANS PROGRESSION - CRITÈRE PRINCIPAL**



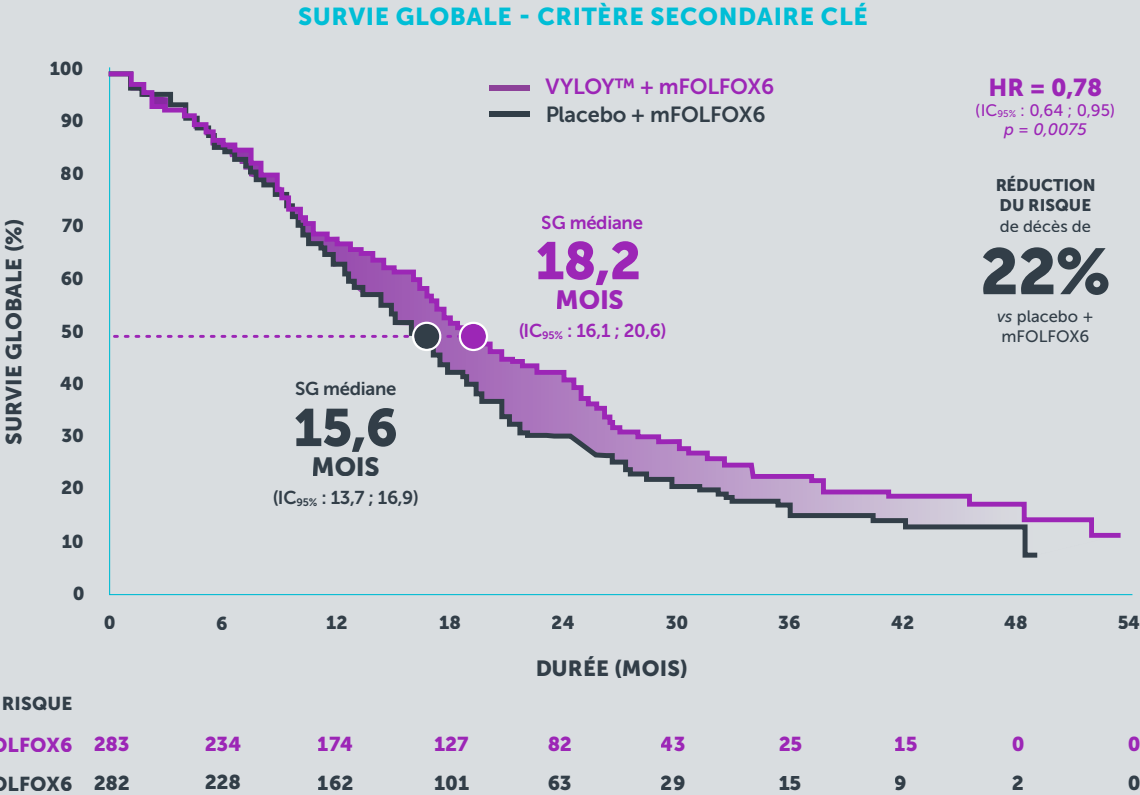
* ITT : Intention de Traiter. ** Selon les critères RECIST v1.1.
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumor.

SPOTLIGHT : VYLOY™ + mFOLFOX6 vs placebo + mFOLFOX6

CRITÈRE SECONDAIRE CLÉ

EFFICACITÉ SPOTLIGHT : survie globale (SG)⁵

VYLOY™ + mFOLFOX6 :
résultats de survie globale vs placebo
+ mFOLFOX6⁵ dans la population ITT*
Analyse finale - Cut-off du 8 septembre 2023.



* ITT : Intention de Traiter.

SPOTLIGHT : VYLOY™ + mFOLFOX6 vs placebo + mFOLFOX6

TOLÉRANCE DE SPOTLIGHT^{5,10}

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES

Analyse finale - Cut-off du 8 septembre 2023.

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES TOUS GRADES CONFONDUS, n (%)	VYLOY™ + mFOLFOX6 (n=279)	PLACEBO + mFOLFOX6 (n=278)
Tous événements indésirables	278 (99,6)	277 (99,6)
EI liés au traitement par zolbétuximab/placebo	256 (91,8)	216 (77,7)
EI graves liés au traitement par zolbétuximab/placebo	48 (17,2)	29 (10,4)
EI ayant entraîné un arrêt du traitement par zolbétuximab/placebo	58 (20,8)	31 (11,2)
EI ayant entraîné le décès, liés au zolbétuximab/placebo	4 (1,4)	4 (1,4)
EI reliés au traitement par zolbétuximab ou placebo (≥ 5% dans un des deux bras) par classe de système d'organes		
Tous EI	256 (91,8)	216 (77,7)
Affections hématologiques et du système lymphatique	83 (29,7)	81 (29,1)
Neutropénie	54 (19,4)	44 (15,8)
Anémie	42 (15,1)	50 (18,0)
Thrombocytopénie	15 (5,4)	25 (9,0)

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES TOUS GRADES CONFONDUS, n (%)	VYLOY™ + mFOLFOX6 (n=279)	PLACEBO + mFOLFOX6 (n=278)
Troubles gastro-intestinaux	227 (81,4)	150 (54,0)
Nausées	192 (68,8)	103 (37,1)
Vomissements	162 (58,1)	43 (15,5)
Diarrhée	53 (19,0)	48 (17,3)
Constipation	30 (10,8)	28 (10,1)
Douleur abdominale	29 (10,4)	14 (5,0)
Stomatite	19 (6,8)	19 (6,8)
Dyspepsie	17 (6,1)	8 (2,9)
Douleur abdominale haute	20 (7,2)	3 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	124 (44,4)	102 (36,7)
Fatigue	52 (18,6)	59 (21,2)
Asthénie	37 (13,3)	35 (12,6)
Œdème périphérique	16 (5,7)	4 (1,4)
Malaise	14 (5,0)	4 (1,4)

Pour plus d'information sur les effets indésirables,
consulter le résumé des caractéristiques du produit.

SPOTLIGHT : VYLOY™ + mFOLFOX6 vs placebo + mFOLFOX6

TOLÉRANCE DE SPOTLIGHT⁵

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES

Analyse finale - Cut-off du 8 septembre 2023.

ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES TOUS GRADES CONFONDUS, n (%)	VYLOY™ + mFOLFOX6 (n=279)	PLACEBO + mFOLFOX6 (n=278)
Investigations	88 (31,5)	88 (31,7)
Diminution du nombre de neutrophiles	43 (15,4)	51 (18,3)
Lymphopénie	26 (9,3)	26 (9,4)
Augmentation ASAT	23 (8,2)	24 (8,6)
Diminution du nombre de plaquettes	21 (7,5)	23 (8,3)
Augmentation ALAT	16 (5,7)	22 (7,9)
Perte de poids	18 (6,5)	10 (3,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	86 (30,8)	75 (27,0)
Perte d'appétit	69 (24,7)	54 (19,4)
Hypokaliémie	15 (5,4)	8 (2,9)
Troubles du système nerveux	67 (24,0)	47 (16,9)
Dysgueusie	20 (7,2)	15 (5,4)
Vertiges	14 (5,0)	8 (2,9)
Affections vasculaires	37 (13,3)	13 (4,7)
Hypertension	23 (8,2)	4 (1,4)

Événements indésirables de grade ≥ 3 : la fréquence des EI de grade ≥ 3 a été supérieure dans le groupe zolbétuximab + mFOLFOX6 (87,5%) comparé au groupe placebo + mFOLFOX6 (78,8 %). Les plus fréquents ont été la neutropénie (28,3 %), la diminution du nombre de neutrophiles (24,7 %) et les nausées et vomissements (16,1 % chacun) dans le groupe zolbétuximab + mFOLFOX6. Dans le groupe placebo + mFOLFOX6, il s'agissait de la diminution du nombre de neutrophiles (24,8 %) et la neutropénie (23,4 %).¹⁰

Pour plus d'informations sur la prémédication à mettre en place avant l'administration du traitement, consulter le Résumé des caractéristiques du Produit et vous référer à la partie Bon Usage de ce document.

▼ Ce médicament fait l’objet d’une surveillance supplémentaire qui permettra l’identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d’être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Les fréquences des effets indésirables reposent sur deux études de phase 2 et deux études de phase 3 portant sur 631 patients ayant reçu au moins une dose de zolbétuximab de 800 mg/m² en dose de charge suivie de doses d’entretien de 600 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine. Les patients ont été exposés au zolbétuximab pendant une durée médiane de 174 jours (intervalle : 1 à 1 791 jours).

Effets indésirables très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100, <1/10) et autres effets indésirables faisant l’objet de mises en garde spéciales et précautions d’emploi.

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES MedDRA	EFFETS INDÉSIRABLES	CATÉGORIES DE FRÉQUENCE
Affections hématologiques et du système lymphatique	• Neutropénie • Diminution du nombre de neutrophiles	Très fréquent
Affections du système immunitaire	• Hypersensibilité médicamenteuse • Réaction anaphylactique	Fréquent Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	• Hypoalbuminémie • Diminution de l'appétit	Très fréquent
Affections vasculaires	• Hypertension	Fréquent
Affections gastro-intestinales	• Vomissement • Nausée • Dyspepsie • Hypersialorrhée	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	• Fièvre • Œdème périphérique • Frissons	Très fréquent Très fréquent Fréquent
Investigations	• Perte de poids	Très fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	• Réaction liée à la perfusion	Fréquent

Pour plus d’information sur les effets indésirables, notamment ceux peu fréquents ou rares, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au zolbétuximab ou à l'un des excipients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité

Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion de zolbétuximab (au moins 2 heures, ou plus si cliniquement indiqué) pour détecter les réactions d'hypersensibilité avec des symptômes et signes suggérant fortement une anaphylaxie (urticaire, toux répétitive, respiration sifflante et sensation de gorge serrée/changement de la voix).

Les réactions d'hypersensibilité doivent être prises en charge selon les modifications de dose recommandées au tableau 2 du RCP.

Réactions liées à la perfusion

Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de réactions liées à la perfusion, notamment nausée, vomissement, douleur abdominale, hypersialorrhée, fièvre, gêne thoracique, frissons, dorsalgie, toux et hypertension. Ces signes et symptômes sont généralement réversibles à l'interruption de la perfusion.

Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge selon les modifications de dose recommandées au tableau 2 du RCP.

Nausée et vomissement

Pour prévenir les nausées et les vomissements, une prémédication associant différents antiémétiques est recommandée avant chaque perfusion de zolbétuximab (voir rubrique 4.2 du RCP).

Pendant et après la perfusion, les patients doivent être surveillés et pris en charge avec un traitement standard, comprenant des antiémétiques ou une réhydratation, comme indiqué cliniquement.

Les nausées et les vomissements doivent être pris en charge selon les modifications de dose recommandées au tableau 2 du RCP.

Mesures de réduction des risques avant l'instauration du traitement par zolbétuximab

Il est important de prendre en charge proactivement les nausées et les vomissements pour limiter le risque de réduction de l'exposition au zolbétuximab et/ou à la chimiothérapie.

Pour prévenir les nausées et les vomissements, une prémédication associant différents antiémétiques est recommandée avant chaque perfusion de zolbétuximab. Pendant la perfusion, il est important de surveiller attentivement les patients et de prendre en charge les toxicités gastro-intestinales par une interruption de la perfusion et/ou une réduction du débit de perfusion pour limiter le risque d'effets indésirables sévères ou d'arrêt prématuré du traitement.

Pendant et après la perfusion, les patients doivent être surveillés et pris en charge avec un traitement standard, comprenant des antiémétiques ou une réhydratation, comme indiqué cliniquement.

Patients exclus des études cliniques

Les patients étaient exclus des études cliniques s'ils présentaient une obstruction pyloroduodénale complète ou partielle, un test positif au VIH ou une infection active connue à l'hépatite B ou C, une maladie cardiovasculaire significative (p. ex., insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association, antécédents d'arythmies ventriculaires significatives, intervalle QTc > 450 ms chez l'homme ; > 470 ms chez la femme) ou antécédents de métastases dans le système nerveux central.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient 1,05 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 100 mg et 3,15 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 300 mg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament ne contient pas de sodium, cependant, une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) est utilisée pour la dilution du zolbétuximab avant son administration et il convient d'en tenir compte dans le contexte de l'apport quotidien en sodium du patient.

Pour plus d'information sur les mises en garde et les précautions d'emploi, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer

Par mesure de précaution, il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement afin de prévenir une grossesse.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de zolbétuximab chez la femme enceinte. Le zolbétuximab ne doit être administré chez la femme enceinte que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence de zolbétuximab dans le lait maternel, les effets sur le nourrisson allaité ou sur la lactation. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par zolbétuximab.

Fertilité

Des études visant à évaluer l'effet de zolbétuximab sur la fertilité n'ont pas été effectuées. L'effet du zolbétuximab sur la fertilité masculine et féminine est donc inconnu.

Pour plus d'information sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

- Liste I.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.

REMBOURSEMENT

Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet :
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Références bibliographiques

1. Résumé des Caractéristiques du Produit.
2. Avis de Commission de la Transparence de Vyloy™ 100 mg - 15 janvier 2025 et 300 mg - 11 juin 2025.
3. Zaanan A, *et al.* Gastric cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, staging, treatment and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, UNICANCER, GERCOR, SFCD, SFED, AFEF, SFRO, SFP, SFR, ACHBPT, RENAPE, SNFCP). *EJC.* 2026;116697. doi.org/10.1016/j.ejca.2026.116697
4. Shah MA, *et al.* Zolbétuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nature Medecine.* 2023;29:2133–41. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
5. Shitara KS, *et al.* Zolbétuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10389):1655–68. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
6. Sahin U, *et al.* A phase I dose-escalation study of IMAB362 (zolbétuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *Eur J Cancer.* 2018 : 100:17–26.
7. Sahin U, *et al.* CLDN-18 SpliceVariant 2 Is a Pan-Cancer Target Suitable for Therapeutic Antibody Development. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7624–34.
8. Chen JC, *et al.* Targeting CLDN18.2 in cancers of the gastrointestinal tract: New drugs and new indications. *Front. Oncol.* 13:1132319. doi: 10.3389/fonc.2023.1132319.
9. Nishibata T, *et al.* Effect of anti-claudin 18.2 monoclonal antibody zolbetuximab alone or combined with chemotherapy or programmed cell death-1 blockade in syngeneic and xenograft gastric cancer models. *J Pharmacol Sci.* 2024;155(3):84–93. doi: 10.1016/j.jphs.2024.04.004.
10. Données internes Astellas - Clinical Study Report SPOTLIGHT. A Phase 3, Global, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared with Placebo Plus mFOLFOX6 as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. Pages 1, 21, 44-46, 61-67, 78-83.

Astellas Pharma France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information promotionnelle. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie et répondre à toute question dans ce domaine. Ils peuvent, si vous le souhaitez, vous remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du Code de la Santé Publique au format papier ou électronique.

Dans le cadre de la certification relative à la visite médicale, Astellas Pharma France est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la qualité. Nous vous remercions de nous faire part de vos remarques/suggestions au numéro vert suivant : 0800 008 619 ou par courrier à l'attention du Pharmacien Responsable, 9 place Marie-Jeanne Bassot – 92300 Levallois-Perret.

Vous pouvez également nous contacter pour toute question d'information médicale au 0800 008 619.

Les conventions conclues avec les professionnels de santé, les avantages offerts et rémunérations versées d'un montant unitaire supérieur ou égal à dix euros TTC sont rendus publics sur le site gouvernemental www.transparence.sante.gouv.fr selon les modalités légales en vigueur.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Astellas Pharma France ayant pour finalité la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts, les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique, pour vous convier à des manifestations, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé, ainsi que la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Astellas Pharma France.

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Astellas Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Astellas Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Astellas Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Dans l'éventualité où votre entretien avec un représentant d'Astellas Pharma France serait suivi d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Astellas Pharma France.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez exercer vos droits aux coordonnées suivantes : par courriel : privacy@astellas.com ou par courrier : Astellas -Département Ethique et compliance – 9 place Marie-Jeanne Bassot – 92300 Levallois-Perret - France.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : <https://www.astellas.com/en/about/privacy-center?acclId=section-f-1#section-f-1> et/ou



Cibler la CLDN18.2 dans l'adénocarcinome G/JOG localement avancé non résecable ou métastatique.

VYLOY™ (zolbétuximab) est un anticorps monoclonal indiqué, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en 1^{ère} ligne de traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique (JOG) localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives¹



TESTER LA CLDN18.2

C'est identifier des patients éligibles à ce traitement

38% DES PATIENTS*

avec un adénocarcinome gastrique/JOG
sont **CLDN18.2 positif****4,5

SPOTLIGHT, étude de phase III :^{5,10}

10,6 mois

SSP
(médiane)

CRITÈRE PRINCIPAL : SURVIE SANS PROGRESSION

SSP médiane : 10,6 mois dans le groupe VYLOY™ + mFOLFOX6 vs 8,7 mois dans le groupe placebo + mFOLFOX6, HR = 0,75 p = 0,0066 (analyse finale 9 sept 2022)

18,2 mois

SG
(médiane)

CRITÈRE SECONDAIRE CLÉ : SURVIE GLOBALE

SG médiane : 18,2 mois dans le groupe VYLOY™ + mFOLFOX6 vs 15,6 mois dans le groupe placebo + mFOLFOX6, HR = 0,78 p = 0,0075 (analyse finale 8 sept 2023)

EI

TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE

Les nausées et vomissements étaient les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe VYLOY™ + mFOLFOX6

Pour plus d'informations sur la prémédication à mettre en place avant l'administration du traitement, consulter le Résumé des caractéristiques du Produit et vous référer à la partie Bon usage de ce document.

*D'après 2 études de phase 3 : Spotlight et Glow.

**Une tumeur positive à la protéine CLDN18.2 est définie par ≥ 75 % des cellules tumorales présentant une coloration immunohistochimique membranaire CLDN18 modérée à forte (par un test validé).

G/JOG : gastrique/jonction oeso-gastrique.