



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ZOLBETUXIMABUM

INDICAȚIA: Vyloy, în asociere cu chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică (JEG) local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ ale căror tumori sunt Claudin (CLDN) 18.2 pozitive

Data depunerii dosarului

17.06.2025

Numărul dosarului

41144

PUNCTAJ: 80

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ZOLBETUXIMABUM

1.2. DC: VYLOY 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01FX31

1.4. Data eliberării APP: 19 Septembrie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	Un flacon de pulbere conține zolbetuximab 100 mg După reconstituire, fiecare ml de soluție conține zolbetuximab 20 mg
Calea de administrare	administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticlă

1.8. Preț conform aviz de preț MS nr. 23034/02.06.2025:

Denumire Comercială	Vyloy 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2.968,49 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2.968,49 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Vyloy, în asociere cu chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de jonțiune esogastrică (JEG) local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ ale căror tumori sunt Claudin (CLDN) 18.2 pozitive.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie prescris, inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile resurse pentru abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilitate și/sau a reacțiilor anafilactice.

Selectarea pacienților

Pacienții eligibili trebuie să aibă status tumoral CLDN 18.2 pozitiv definit ca $\geq 75\%$ din celulele tumorale să demonstreze colorație imunohistochimică CLDN 18.2 membranoasă moderată până la puternică, evaluat printr-un dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro (IVD) cu marcaj CE, având utilizarea corespunzătoare. Dacă nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat.

Doze

Înainte de administrare

În cazul în care un pacient prezintă greață și/sau vărsături înainte de administrarea zolbetuximab, simptomele trebuie să se remită până la un Grad ≤ 1 înainte de administrarea primei perfuzii. Înainte de fiecare perfuzie cu zolbetuximab, pacienților trebuie să li se administreze ca premedicație o combinație de antiemetice (de exemplu, blocanți ai receptorilor de NK-1 și blocanți ai receptorilor de 5-HT₃, precum și alte medicamente, conform indicațiilor). Administrarea ca premedicație a unei combinații de antiemetice este importantă pentru abordarea terapeutică a senzației de greață și a vărsăturilor, pentru a preveni oprirea timpurie a tratamentului cu zolbetuximab (vezi pct. 4.4). Administrarea, ca premedicație, de corticosteroizi sistemici conform ghidurilor locale de tratament poate fi, de asemenea, luată în considerare, în special înainte de prima perfuzie cu zolbetuximab. Doza recomandată Doza recomandată trebuie calculată conform suprafeței corporale (SC) pentru doza de încărcare și dozele de întreținere de zolbetuximab conform Tabelului 1.

Tabelul 1. Doza de zolbetuximab recomandată pe baza SC

Doza de încărcare unică	Doze de întreținere	Durata tratamentului
În Ciclu 1, Ziua 1 ^a 800 mg/m ² intravenos	Începând la 3 săptămâni de la doza de încărcare unică, 600 mg/m ² intravenos la fiecare 3 săptămâni sau Începând la 2 săptămâni de la doza de încărcare unică, 400 mg/m ² intravenos la fiecare 2 săptămâni	Până la progresia bolii sau un nivel inacceptabil de toxicitate.
Se administrează zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină (vezi pct. 5.1). ^b	Se administrează zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină (vezi pct. 5.1). ^b	

- Durata ciclului de zolbetuximab se determină pe baza regimului principal de chimioterapie (vezi pct. 5.1).
- Consultați informațiile de prescriere pentru chimioterapie care conține fluoropirimidină sau platină cu privire la informațiile de dozare pentru chimioterapie.

Modificările dozei

Nu se recomandă reducerea dozei pentru zolbetuximab. Reacțiile adverse la zolbetuximab sunt abordate terapeutic prin reducerea vitezei de perfuzare, întreruperea și/sau oprirea tratamentului, conform Tabelului 2.

Tabelul 2. Modificările dozei pentru zolbetuximab

Reacția adversă	Gravitatea ^a	Modificarea dozei
Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică, anafilaxie suspectată, Gradul 3 sau 4	Se oprește imediat perfuzia și se întrerupe permanent tratamentul.
	Gradul 2	Se întrerupe perfuzia până la atingerea unui Grad ≤ 1 , apoi se reia la o viteză de perfuzare redusă ^b pentru perfuzia rămasă. Pentru următoarea perfuzie, se administrează antihistaminice ca și premedicație și se administrează conform vitezelor de perfuzare din Tabelul 3.
Reacție asociată cu perfuzia	Gradul 3 sau 4	Se oprește imediat perfuzia și se întrerupe permanent tratamentul.
	Gradul 2	Se întrerupe perfuzia până la atingerea unui Grad ≤ 1 , apoi se reia la o viteză de perfuzare redusă ^b pentru perfuzia rămasă. Pentru următoarea perfuzie, se administrează antihistaminice ca și premedicație și se administrează conform vitezelor de perfuzare din Tabelul 3.
Greață	Gradul 2 sau 3	Se întrerupe perfuzia până la atingerea unui Grad ≤ 1 , apoi se reia la o viteză de perfuzare redusă ^b pentru perfuzia rămasă. Pentru următoarea perfuzie, se administrează conform vitezelor de perfuzare din Tabelul 3.
Vărsături	Gradul 4	Se întrerupe permanent tratamentul.
	Gradul 2 sau 3	Se întrerupe perfuzia până la atingerea unui Grad ≤ 1 , apoi se reia la o viteză de perfuzare redusă ^b pentru perfuzia rămasă. Pentru următoarea perfuzie, se administrează conform vitezelor de perfuzare din Tabelul 3.

- a. Gradele de toxicitate au fost stabilite pe baza National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versiunea 4.03 (NCI-CTCAE v4.03), unde Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol.
- b. Reducerea vitezei de perfuzare trebuie să fie determinată conform judecății clinice a medicului, pe baza tolerabilității pacientului, gravității toxicității și vitezei de perfuzare tolerate anterior (vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind monitorizarea pacienților).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Ajustările dozei nu sunt recomandate la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Datele provenite din utilizarea zolbetuximab la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau mai mare sunt limitate.

Insuficiență renală

Ajustările dozei nu sunt recomandate la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] ≥ 60 până la < 90 ml/min) sau moderată (ClCr ≥ 30 până la < 60 ml/min). Nu a fost stabilită nicio doză recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr ≥ 15 până la < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică

Ajustările dozei nu sunt recomandate la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală [BT] $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferaza [AST] $>$ LSVN sau BT > 1 până la $1,5 \times$ LSVN și orice valoare a AST). Nu a fost stabilită nicio doză recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (BT $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) sau severă (BT > 3 până la $10 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Copii și adolescenți

Zolbetuximab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul adenocarcinomului gastric sau de joncțiune esogastrică.

Mod de administrare

Zolbetuximab se utilizează prin administrare intravenoasă. Doza recomandată se administrează prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a minimum 2 ore. Acest medicament nu trebuie să fie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau de tip bolus. În cazul în care zolbetuximab și chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină sunt administrate în aceeași zi, zolbetuximab trebuie să fie administrat primul. Pentru a ajuta la reducerea la minimum a posibilelor reacții adverse, se recomandă ca fiecare perfuzie să înceapă la o viteză scăzută timp de 30 – 60 minute și viteza să crească treptat, conform nivelului tolerat, pe durata perfuziei. Dacă durata perfuzării depășește timpul recomandat de păstrare la temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$ timp de 6 ore de la finalizarea preparării soluției perfuzabile), punga de perfuzie trebuie aruncată și trebuie preparată o pungă nouă pentru a continua perfuzia.

PRECIZARE SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania ASTELLAS PHARMA SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ZOLBETUXIMABUM și DC VYLOY 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația: „Vyloy, în asociere cu chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică (JEG) local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ ale căror tumori sunt Claudin (CLDN) 18.2 pozitive”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 5, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

2. STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN - PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

Prin decizia Comisiei Europene din 26 Noiembrie 2010, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul **EU/3/10/803**, companiei Ganymed Pharmaceuticals AG (Germania), i-a fost atribuită desemnarea produsului „anticorp monoclonal chimeric anti-claudin-18 variantă splice 2” ca medicament orfan pentru indicația *tratamentul cancerului gastric*. Ulterior, în data de 26 Martie 2018, această desemnare a fost transferată, către compania Astellas Pharma Europe B.V. (Olanda).

În data de 24 Iulie 2022, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) a adoptat raportul de menținere a statutului de medicament orfan în vederea obținerii autorizației de punere pe piață, iar principalele concluzii au fost:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în totalitate în domeniul afecțiunii orfane pentru care a fost desemnat produsul medicamentos orfan;

- prevalența cancerului gastric (denumit în continuare „afecțiunea”) a fost estimată ca fiind sub 5 la 10 000 și s-a concluzionat că este de aproximativ 3 la 10 000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul evaluării criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este amenințătoare de viață și provoacă invaliditate cronică din cauza disfagiei, pierderii în greutate și sângerărilor gastrice;
- deși au fost autorizate în Uniunea Europeană metode satisfăcătoare de tratament pentru această afecțiune pentru toți pacienții acoperiți de indicația medicamentului, afirmația conform căreia Vyloy aduce un beneficiu semnificativ persoanelor afectate de afecțiunea orfană este justificată. Vyloy, în combinație cu chimioterapia de primă linie (chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină), oferă un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie, precum și o îmbunătățire a supraviețuirii globale la pacienții cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune gastro-esofagiană HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, ale căror tumori sunt pozitive pentru CLDN18.2, comparativ cu chimioterapia administrată singură.

COMP, luând în considerare informațiile furnizate de sponsor și în baza articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, a considerat următoarele:

- criteriile de desemnare prevăzute în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- criteriile de desemnare prevăzute în articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

Comitetul pentru Medicamente Orfane a recomandat ca medicamentul cu DC Vyloy și DCI Zolbetuximabum (anticorp monoclonal chimeric anti-claudin-18 variantă splice 2) pentru tratamentul cancerului gastric, să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

3. CANCERUL GASTRIC

Epidemiologie

Cancerul gastric este al cincilea cel mai frecvent tip de cancer și a patra cauză principală de deces prin cancer la nivel mondial. În anul 2020, s-au estimat aproximativ 1,1 milioane de cazuri noi și circa 770 000 de decese cauzate de cancer gastric la nivel global. Incidența și mortalitatea cancerului gastric sunt de aproximativ două ori mai mari la bărbați decât la femei. Asia de Est (în principal China) reprezintă aproximativ 60% din cazurile globale de cancer gastric.

Incidența și mortalitatea cancerului gastric sunt în general corelate direct, cu excepția notabilă a Japoniei și Coreei, care au o rată de supraviețuire la 5 ani de peste 60%, datorită implementării programelor de screening la nivelul populației și a campaniilor de conștientizare care permit detectarea cancerului în stadii incipiente.

În Europa, rata generală de supraviețuire la 5 ani pentru toate stadiile de cancer gastric combinate a fost estimată la 26%, în China la aproximativ 35%, iar în SUA la 43%.

Etiologie și patogeneză

HER2 (receptorul 2 al factorului de creștere epidermică uman) este supraexprimat la aproximativ 20% dintre pacienții cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune gastro-esofagiană (GEJ) local avansat sau metastatic.

CLDN18.2 este un membru al familiei CLDN, care cuprinde peste 20 de proteine înrudite structural, implicate în formarea joncțiunilor strânse în epitelii și endoteliu. Joncțiunile strânse sunt esențiale pentru etanșarea strânsă a straturilor celulare care formează o barieră luminală și controlează fluxul paracelular de ioni. Există două variante principale ale CLDN18: una exprimată predominant în plămân (CLDN18.1) și cealaltă exprimată în principal în stomac (CLDN18.2).

CLDN18.2 este un antigen de diferențiere foarte specific pentru tipul celular, exprimat de celulele mucoasei gastrice diferențiate, din regiunile de bază și de vârf ale glandelor gastrice. Mai mult, CLDN18.2 nu este detectabil în niciun alt tip celular normal din corpul uman, nici la nivel de transcripție, nici ca proteină. CLDN18.2 este exprimat în mai multe tipuri de cancer uman, inclusiv adenocarcinoame gastrice și pancreatice. Exprimarea CLDN18.2 se menține după transformarea malignă a epitelului gastric și este prezentă în aproximativ 80% dintre adenocarcinoamele gastrice primare. Exprimarea CLDN18.2 a fost detectată atât în adenocarcinoamele gastrice de tip difuz, cât și în cele intestinale. CLDN18.2 este de asemenea exprimat în metastazele ganglionare ale adenocarcinoamelor gastrice și în metastazele la distanță, inclusiv în canalul biliar, plămân și ovar (tumori Krukenberg).

Într-un studiu care a evaluat asocierea expresiei proteinei CLDN18 cu caracteristicile clinico-patologice și prognosticul într-o serie de 350 de adenocarcinoame gastrice și GEJ avansate, s-a constatat o suprapunere similară a altor biomarkeri terapeutici (HER2, PD-L1 [CPS ≥ 1 și CPS ≥ 5] și MMRd) între tumorile pozitive și negative pentru CLDN18.2, sugerând că exprimarea acestor biomarkeri și a CLDN18.2 nu este interdependentă. În plus, exprimarea CLDN18 nu a fost corelată cu supraviețuirea globală în cancerul gastric sau GEJ în acest studiu, constatare confirmată și într-un alt studiu.

Prezentare clinică și diagnostic

Majoritatea pacienților prezintă simptome ale cancerului gastric în stadiu avansat în momentul diagnosticării. La pacienții cu boală metastatică, ratele de supraviețuire sunt semnificativ mai scăzute, cu o rată estimată de supraviețuire la 5 ani de 6%. La nivel global, supraviețuirea mediană estimată pentru cancerul gastric sau de joncțiune gastro-esofagiană avansat nerezecabil sau metastatic HER2-negativ, cu tratamentele standard disponibile în prezent, este de puțin sub 1 an, conform datelor din studiul CheckMate 649.

Tratament

Terapia de primă linie recomandată în prezent pentru boala local avansată nerezecabilă sau metastatică include o schemă de chimioterapie bazată pe medicamente citotoxice care conțin fluoropirimidină și platină, în combinație cu terapii adaptate în funcție de statutul HER2 și scorul CPS al PD-L1 :

Pentru cancerul cu supraexpresie HER2, opțiunea de tratament este chimioterapia în combinație cu trastuzumab. KEYTRUDA, în combinație cu trastuzumab, fluoropirimidină și chimioterapie care conține platină, a fost

aprobat în august 2023 pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau GEJ HER2-pozitiv, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu CPS ≥ 1 .

Pentru cei 80% dintre pacienții cu adenocarcinom gastric/GEJ HER2-negativ, local avansat sau metastatic, tratamentul constă în chimioterapie singură sau în funcție de scorul CPS al PD-L1, în combinație cu nivolumab sau pembrolizumab. OPDIVO a fost aprobat în 2021 în combinație cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină și platină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric, GEJ sau esofagian avansat sau metastatic HER2-negativ, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu CPS ≥ 5 . Keytruda a primit aprobare în noiembrie 2023 pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau GEJ HER2-negativ la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu CPS ≥ 1 .

4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ZOLBETUXIMABUM și DC VYLOY 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 4 state UE (Austria, Franța, Germania, Luxemburg) și Marea Britanie.

5. STUDIUL CLINIC 8951-CL-0302 (GLOW) DERULAT ÎN ROMÂNIA

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare **autorizația de studii clinice** (nr. 4891E/31.10.2019) și **raportul final** care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului cu DCI ZOLBETUXIMABUM și DC VYLOY 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pe indicația depusă: studiul clinic 8951-CL-0302 (număr EudraCT: 2018-000519-26): *"A Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared With Placebo Plus CAPOX 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"*.

În România, studiul s-a desfășurat în 8 centre și a înrolat 25 de pacienți, dintre care 15 pacienți în brațul de tratament cu zolbetuximab și 10 în brațul comparator.

6. EFICACITATEA CLINICĂ LA PACIENȚII ADULȚI CU ADENOCARCINOM GASTRIC SAU JONCTIUNE ESOGASTRICĂ

Siguranța și eficacitatea zolbetuximab în asociere cu chimioterapia au fost evaluate în două studii randomizate de fază 3 (SPOTLIGHT 8951-CL-0301 și GLOW 8951-CL-0302), în regim dublu orb, multicentrice, în care au fost înscrși 1072 pacienți cu adenocarcinom gastric sau JEG avansat local sau metastatic ale căror tumori au fost CLDN18.2 pozitive, HER2 negative. Pozitivitatea CLDN18.2 (definită ca exprimarea unei colorații CLDN18 membranare puternice

la $\geq 75\%$ din celulele tumorale) a fost determinată prin imunohistochimia probelor de țesut tumoral gastric sau JEG de la toți pacienții, folosind testul VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx efectuat într-un laborator central.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie zolbetuximab în asociere cu chimioterapie (n = 283 în studiul SPOTLIGHT, n = 254 în studiul GLOW), fie placebo în asociere cu chimioterapie (n = 282 în studiul SPOTLIGHT, n = 253 în studiul GLOW). Zolbetuximab a fost administrat intravenos la o doză de încărcare de 800 mg/m² (Ziua 1 a Ciclului 1), urmată de doze de întreținere de 600 mg/m² la fiecare 3 săptămâni, în asociere fie cu mFOLFOX6 (oxaliplatină, acid folinic și fluorouracil), fie cu CAPOX (oxaliplatină și capecitabină).

Pacienților din studiul SPOTLIGHT li s-au administrat între 1 și 12 tratamente cu mFOLFOX6 [oxaliplatină 85 mg/m², acid folinic (leucovorin sau echivalentul local) 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² administrate ca bolus și fluorouracil 2 400 mg/m² administrat sub formă de perfuzie continuă] administrat în Zilele 1, 15 și 29 ale unui ciclu de 42 de zile. După 12 tratamente, pacienților le-a fost permis să continue tratamentul cu zolbetuximab, 5-fluorouracil și acid folinic (leucovorin sau echivalentul local) la discreția investigatorului, până la progresia bolii sau un nivel inacceptabil de toxicitate.

Pacienților din studiul GLOW li s-au administrat între 1 și 8 tratamente cu CAPOX administrat în Ziua 1 (oxaliplatină 130 mg/m²) și în Zilele 1 până la 14 (capecitabină 1 000 mg/m²) ale unui ciclu de 21 de zile. După 8 tratamente cu oxiplatină, pacienților le-a fost permis să continue tratamentul cu zolbetuximab și capecitabină la discreția investigatorului, până la progresia bolii sau un nivel inacceptabil de toxicitate.

Caracteristicile la momentul de referință au fost, în general, similare între studii, cu excepția proporției dintre pacienții asiatici și non-asiatici din fiecare studiu.

În studiul SPOTLIGHT, vârsta mediană a fost de 61 de ani (interval: între 20 și 86); 62% au fost bărbați; 53% au fost caucazieni, 38% au fost asiatici; 31% au fost din Asia și 69% nu au fost din Asia. Pacienții au avut un indice de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (43%) sau 1 (57%). Pacienții au avut o suprafață corporală medie de 1,7 m² (interval: 1,1 până la 2,5). Timpul median de la diagnosticare a fost de 56 de zile (interval: 2 până la 5 366); 36% dintre tipurile de tumori au fost difuze, 24% au fost intestinale; 76% dintre pacienți au avut adenocarcinom gastric; 24% au avut adenocarcinom JEG; 16% au avut boală avansată la nivel local și 84% au avut boală metastatică.

În studiul GLOW, vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: între 21 și 83); 62% au fost bărbați; 37% au fost caucazieni, 63% au fost asiatici; 62% au fost din Asia și 38% nu au fost din Asia. Pacienții au avut un indice de performanță ECOG de 0 (43%) sau 1 (57%). Pacienții au avut o suprafață corporală medie de 1,7 m² (interval: 1,1 până la 2,3). Timpul median de la diagnosticare a fost de 44 de zile (interval: 2 până la 6 010); 37% dintre tipurile de tumori au fost difuze, 15% au fost intestinale; 84% dintre pacienți au avut adenocarcinom gastric; 16% au avut adenocarcinom JEG; 12% au avut boală avansată la nivel local și 88% au avut boală metastatică.

Criteriul primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluat conform RECIST v1.1 de către o comisie independentă de evaluare (CIE). Criteriul principal secundar de eficacitate a fost supraviețuirea

globală (SG). Alte rezultate secundare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DOR), evaluate conform RECIST v1.1 de către CIE.

În analiza primară, (SFP finală și SG intermediară), **studiul SPOTLIGHT a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește SFP (conform evaluării CIE) și SG la pacienții cărora li s-a administrat zolbetuximab în asociere cu mFOLFOX6 comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratamentul cu placebo în asociere cu mFOLFOX6.** Riscul relativ (RR) aferent SFP a fost de 0,751 (ÎI 95%: 0,598; 0,942; valoarea p unidirecțională = 0,0066), iar RR aferent SG a fost de 0,750 (ÎI 95%: 0,601; 0,936; valoarea p unidirecțională = 0,0053). Analiza SFP actualizată și analiza SG finală pentru studiul SPOTLIGHT sunt prezentate în Tabelul 5, iar Figurile 1 – 2 prezintă curbele Kaplan-Meier.

În analiza primară (SFP finală și SG intermediară), **studiul GLOW a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește SFP (conform evaluării CIE) și SG la pacienții cărora li s-a administrat zolbetuximab în asociere cu CAPOX comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratamentul cu placebo în asociere cu CAPOX.** RR aferent SFP a fost de 0,687 (ÎI 95%: 0,544; 0,866; valoarea p unidirecțională = 0,0007), iar RR aferent SG a fost de 0,771 (ÎI 95%: 0,615; 0,965, valoarea p unidirecțională = 0,0118). Analiza SFP actualizată și analiza SG finală pentru studiul GLOW sunt prezentate în Tabelul 5, iar Figurile 3 - 4 prezintă curbele Kaplan-Meier.

Tabelul 5. Rezultatele de eficacitate în studiile SPOTLIGHT și GLOW

Criteriul final	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuximab cu mFOLFOX6 n = 283	Placebo cu mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuximab cu CAPOX n = 254	Placebo cu CAPOX n = 253
Supraviețuirea fără progresie				
Număr (%) de pacienți cu evenimente	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediana în luni (ÎI 95%) ^c	11,0 (9,7; 12,5)	8,9 (8,2; 10,4)	8,2 (7,3; 8,8)	6,8 (6,1; 8,1)
Risc relativ (ÎI 95%) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Supraviețuirea globală				
Număr (%) de pacienți cu evenimente	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediana în luni (ÎI 95%) ^c	18,2 (16,1; 20,6)	15,6 (13,7; 16,9)	14,3 (12,1; 16,4)	12,2 (10,3; 13,7)
Risc relativ (ÎI 95%) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Rata de răspuns obiectiv (RRO), Durata răspunsului (DOR)				
RRO (%) (ÎI 95%) ^f	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
DOR mediană în luni (ÎI 95%) ^f	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

^a. Data limită de colectare a datelor în studiul SPOTLIGHT: 8 septembrie 2023, timpul de urmărire median pentru brațul cu zolbetuximab în asociere cu mFOLFOX6 a fost de 18,0 luni.

^b. Data limită de colectare a datelor în studiul GLOW: 12 ianuarie 2024, timp de urmărire median pentru brațul zolbetuximab în asociere cu CAPOX de 20,6 luni.

^c. Pe baza estimării Kaplan-Meier.

^d. Factorii de stratificare au fost regiunea, numărul de locații cu metastaze, gastrectomie anterioară prin tehnologie cu răspuns interactiv și ID-ul studiului (SPOTLIGHT/GLOW).

^e. Pe baza modelului Cox al riscurilor proporționale cu tratamentul regiunea, numărul de organe cu metastaze, gastrectomie anterioară ca variabile explicative și ID-ul studiului (SPOTLIGHT/GLOW).

^f. Bazat pe evaluarea CIE și răspunsurile neconfirmate.

Figura 1. Diagrama Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresia bolii, SPOTLIGHT

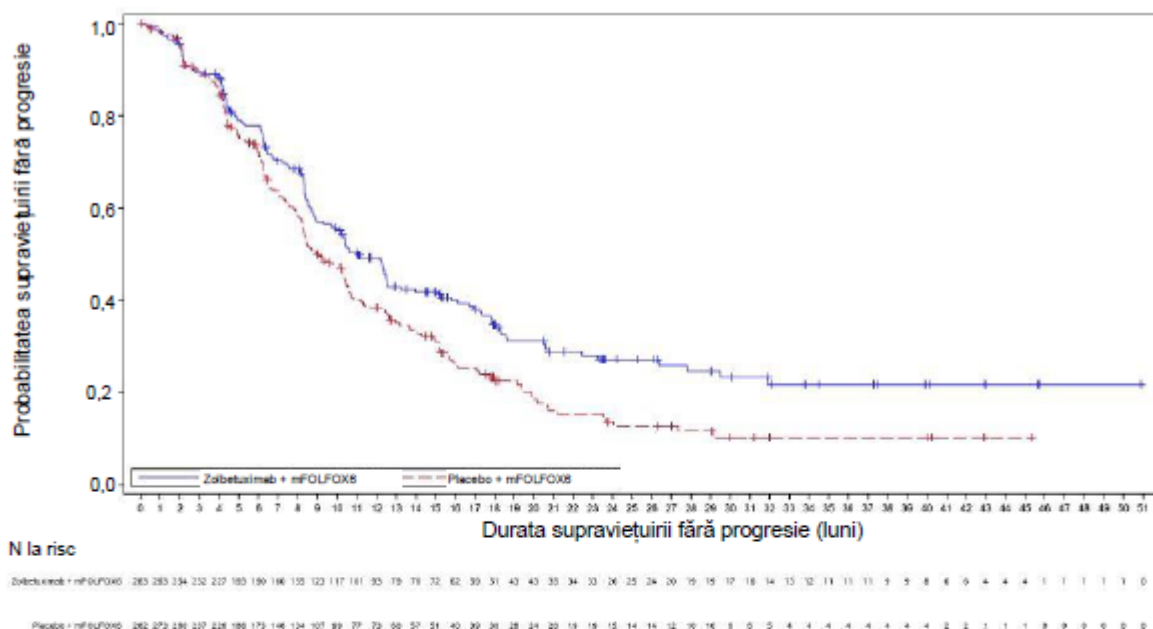


Figura 2. Diagrama Kaplan Meier a supraviețuirii globale, SPOTLIGHT

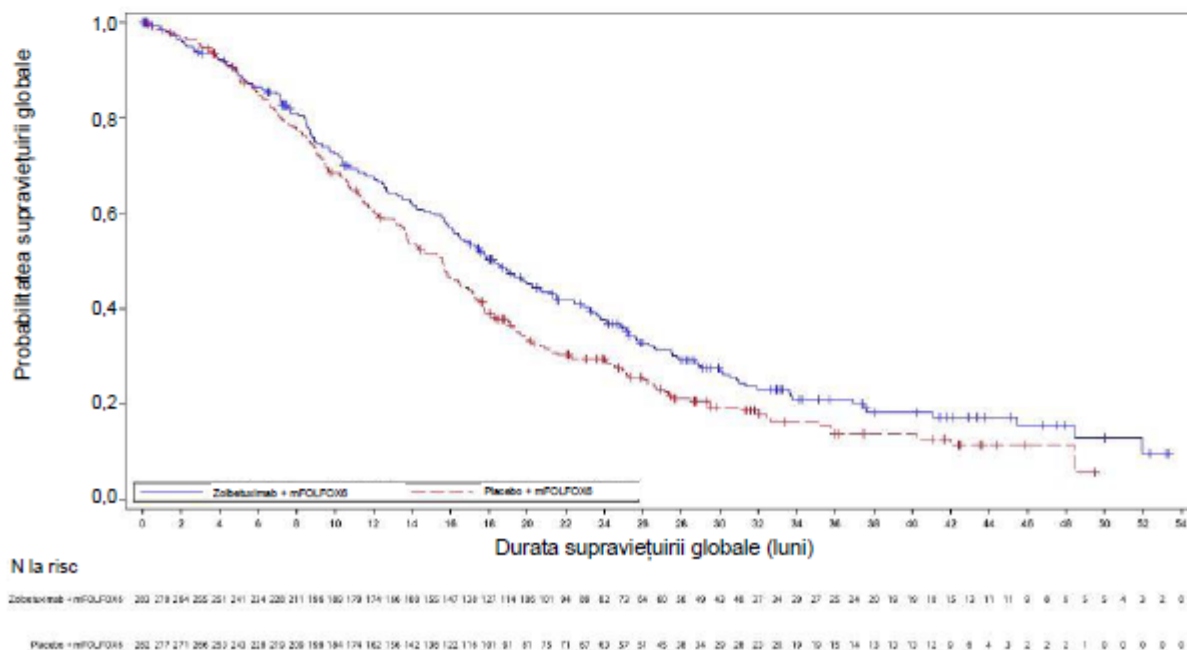


Figura 3. Diagrama Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresia bolii, GLOW

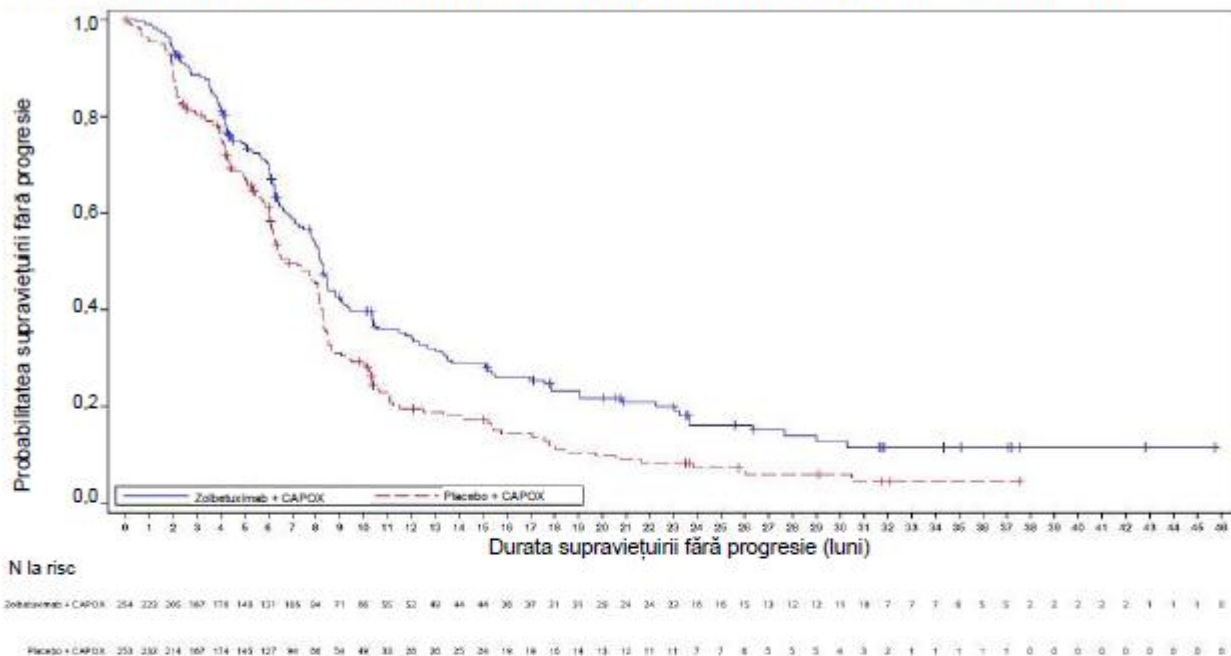
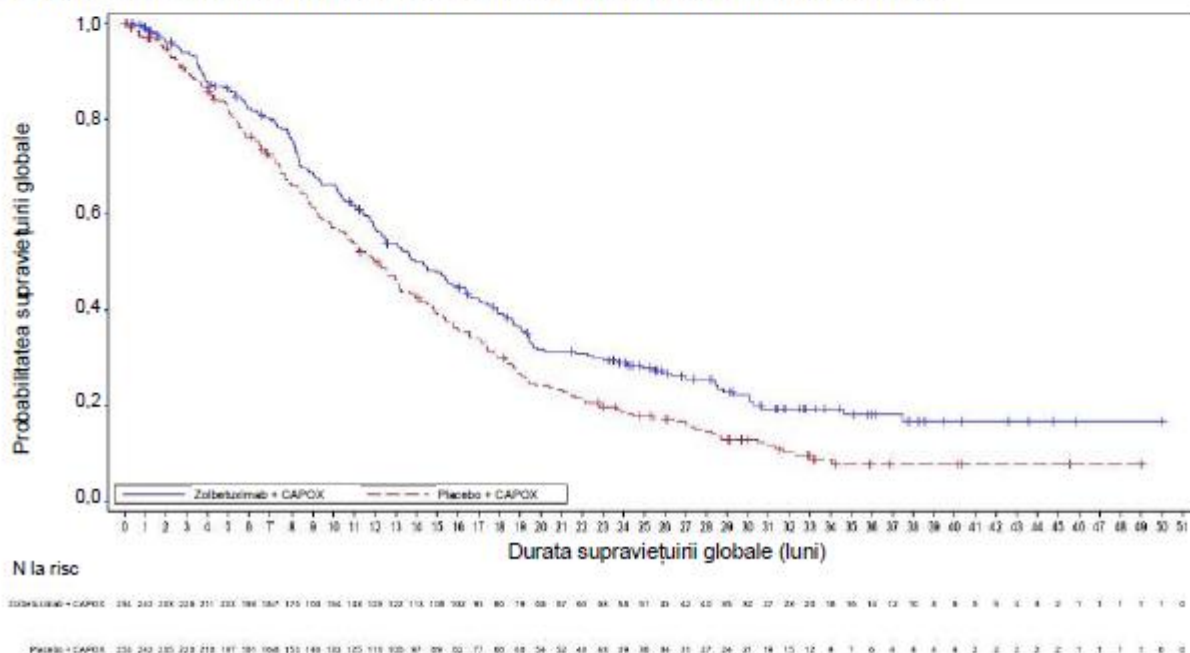


Figura 4. Diagrama Kaplan Meier a supraviețuirii globale, GLOW



Analizele exploratorii de eficacitate pe subgrupuri pentru studiile SPOTLIGHT și GLOW au demonstrat o diferență în ceea ce privește SFP și SG pentru pacienții caucazieni comparativ cu cei asiatici.

Pentru studiul SPOTLIGHT, la pacienții caucazieni acest lucru a avut ca rezultat o SFP (conform evaluării CIE) cu un RR de 0,872 [Îl 95%: 0,653; 1,164] și o SG cu un RR de 0,940 [Îl 95%: 0,718; 1,231] pentru zolbetuximab în asociere

cu mFOLFOX6 comparativ cu placebo în asociere cu mFOLFOX6. La pacienții asiatici, acest lucru a avut ca rezultat o SFP (conform evaluării CIE) cu un RR de 0,526 [Î 95%: 0,354; 0,781] și o SG cu un RR de 0,636 [Î 95%: 0,450; 0,899] pentru zolbetuximab în asociere cu mFOLFOX6 comparativ cu placebo în asociere cu mFOLFOX6. Pentru studiul GLOW, la pacienții caucazieni acest lucru a avut ca rezultat o SFP (conform evaluării CIE) cu un RR de 0,891 [Î 95%: 0,622; 1,276] și o SG cu un RR de 0,805 [Î 95%: 0,579; 1,120] pentru zolbetuximab în asociere cu CAPOX comparativ cu placebo în asociere cu CAPOX. La pacienții asiatici, acest lucru a avut ca rezulta o SFP (conform evaluării CIE) cu un RR de 0,616 [Î 95%: 0,467; 0,813] și o SG cu un RR de 0,710 [Î 95%: 0,549; 0,917] pentru zolbetuximab în asociere cu CAPOX comparativ cu placebo în asociere cu CAPOX.

7. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	10
TOTAL	80

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ZOLBETUXIMABUM și DC VYLOY 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ZOLBETUXIMABUM și DC VYLOY 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația: „Vyloy, în asociere cu chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică (JEG) local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ ale căror tumori sunt Claudin (CLDN) 18.2 pozitive”.

Referințe bibliografice :

1. RCP VYLOY (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240919163770/anx_163770_ro.pdf)
2. EPAR VYLOY (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. EMA Orphan Maintenance Assessment Report (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyloy-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
4. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
5. H.G. Nr. 720/2008 republicată
6. O.M.S. 5994/2024, actualizat.

Raport finalizat la data de 10.09.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu