

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-377/V1/07072025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de zolbetuximab (Vyloy®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo, localmente avanzado irresecable o metastásico, en adultos con tumores positivos para claudina 18.2

Fecha de publicación: 07 de julio de 2025

Índice

Introducción 1

Zolbetuximab (Vyloy®) (figura A1) 3

 Farmacología 4

 Eficacia 4

 Ensayo SPOTLIGHT [17] 4

 Ensayo GLOW [18] 7

 Seguridad (tabla A3): 10

Discusión 12

Conclusión 15

Grupo de expertos 17

Anexo 18

Referencias 28

Introducción

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más letales a nivel global, ocupando el quinto lugar en frecuencia y el cuarto en mortalidad mundial en 2024 [1]. Aunque su incidencia es menor en países occidentales, sigue siendo un desafío significativo debido a su elevada morbilidad y su mal pronóstico, incluso en estadios iniciales. Este escenario demanda un enfoque multidisciplinar en el manejo de los pacientes y la continua innovación en tratamientos más eficaces y personalizados que respondan a las características biológicas específicas de cada tumor y paciente.

La incidencia muestra variaciones geográficas, siendo más alta en Asia oriental, Europa del Este y Sudamérica, mientras que en España se estima que ocupa el undécimo lugar en incidencia con 6.868 casos esperados en 2024 [2]. Además, regiones como Castilla-León y Galicia presentan tasas más elevadas dentro del territorio nacional. En mortalidad, es la cuarta causa a nivel mundial y la octava en España debido a su alta letalidad [2].

La etiología es multifactorial, dominada por factores ambientales y menos del 10% son hereditarios o están asociados a lesiones premalignas [3]. Entre los factores ambientales destacan el consumo de alimentos procesados como salazones, carnes rojas y ahumados, la infección por *Helicobacter pylori*, el tabaquismo, la obesidad y un bajo nivel socioeconómico. A nivel genético, destacan mutaciones en el gen *CDH1*, relacionadas con el cáncer gástrico difuso hereditario, y síndromes familiares como Lynch, Li-Fraumeni o Peutz-Jeghers. Las lesiones premalignas incluyen gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal, displasia y el muñón gástrico remanente tras cirugía previa.

La incidencia ha disminuido en los países occidentales gracias a medidas como la refrigeración de alimentos, la menor dependencia de conservas en salazón y un mayor consumo de frutas y verduras frescas, lo que ha reducido específicamente el subtipo intestinal de Lauren, que es el más frecuente y de mejor pronóstico. Sin embargo, se ha observado un incremento de tumores localizados en la unión gastroesofágica (UGE) y el cardias.

La incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en hombres (2:1) y en mayores de 65 años [3]. Al diagnóstico, el 30% de los pacientes presentan enfermedad en estadio IV, y hasta un 60% de los resecados con intención curativa recurren [4]. Histológicamente, entre el 90-95% de los tumores son adenocarcinomas, y la clasificación más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud, que incluye subtipos como tubular (equivalente al intestinal de Lauren), papilar, mucinoso, pobremente cohesivo (equivalente al difuso de Lauren) con o sin células en anillo de sello, y mixto [5].

Las tasas de supervivencia a cinco años en los Estados Unidos entre 2010 y 2016 fueron del 70% en enfermedad localizada, 32% en enfermedad regional y apenas un 6% en el contexto de metástasis a distancia, cifras que son comparables a las reportadas en Europa y peores a las publicadas en series asiáticas [6]. El nomograma AGAMENON, una herramienta diseñada para estratificar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico avanzado se basa en datos del registro de cáncer esofagogástrico de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [7,8]. Este modelo considera siete factores relacionados con un mejor pronóstico: la positividad para HER-2 con tratamiento basado en trastuzumab, estado general según la escala ECOG de 0-1, menos de tres localizaciones metastásicas, ausencia de metástasis óseas, ausencia de ascitis, grado histológico 1 y una relación neutrófilos-linfocitos (RNL) inferior a 4. Diseñado antes de la incorporación de la inmunoterapia como estándar, el nomograma AGAMENON validado en población española, evidenció una supervivencia global mediana de 5,8 meses en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado de alto riesgo tratados con quimioterapia (y trastuzumab en los casos HER2 positivos), 9,4 meses en los de riesgo intermedio y 14 meses en los de bajo riesgo. Este modelo pronóstico pone de relieve la limitada supervivencia en esta enfermedad, especialmente en los pacientes con cáncer gástrico sin sobreexpresión de HER2 [7,8].

El diagnóstico y estadificación son fundamentales para guiar el tratamiento y personalizar las estrategias terapéuticas [3]. Las herramientas utilizadas incluyen:

- Datos clínicos:
 - Síntomas comunes (historia clínica): pérdida de peso, dolor abdominal o epigastralgia, náuseas, anorexia, saciedad precoz, disfagia, astenia.
 - Signos característicos (exploración física): adenopatías supraclavicular izquierda (Virchow), axilar izquierda (Irish) y periumbilical (Hermana María José); masa palpable en pelvis o abdomen, anemia ferropénica, distensión abdominal palpable en casos de ascitis y síndromes paraneoplásicos como acantosis nigricans o dermatomiositis.
- Endoscopia digestiva alta con biopsias múltiples: procedimiento de elección para confirmar el diagnóstico y caracterizar la histología del tumor.
- Tomografía computarizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica: evaluación de la extensión locorregional y metástasis a distancia.
- Ecografía endoscópica: determina la profundidad tumoral (T) y la afectación ganglionar (N) en casos potencialmente resecables.

- Tomografía por emisión de positrones (PET/TC): detecta metástasis ocultas, aunque presenta menor sensibilidad para carcinomatosis peritoneal y tumores difusos de Lauren.
- Laparoscopia de estadificación: indispensable en tumores localmente avanzados para identificar metástasis peritoneales.
- Pruebas de laboratorio: hemograma, bioquímica completa y marcadores tumorales (CA72.4, CEA, CA19.9). Dada la alta prevalencia de desnutrición es fundamental evaluar parámetros nutricionales como albúmina y prealbúmina.
- Marcadores biológicos y moleculares: en cánceres metastásicos e irresecables, es esencial analizar la expresión de HER-2 (presente en un 16%), el déficit de proteínas reparadoras o la inestabilidad de microsatélites (detectada en un 5%), la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) mediante la puntuación positiva combinada (CPS) y la claudina 18.2 (CLDN18.2). Estos marcadores son fundamentales para orientar la selección del tratamiento sistémico.

Estas pruebas permiten definir la extensión de la enfermedad y seleccionar tratamientos adaptados a las características biológicas del tumor.

El tratamiento del adenocarcinoma gástrico localmente avanzado irresecable o metastásico, se adapta a las características del tumor (biomarcadores) y del paciente, considerando su estado general, comorbilidades y preferencias (figura A1 y A2) [3,9].

En la actualidad, en primera línea de enfermedad avanzada o localmente avanzada irresecable el tratamiento estándar es la combinación de quimioterapia [10] (siendo el oxaliplatino el platino preferido en práctica clínica por su conveniente posología y perfil de tolerancia) con terapias dirigidas en función de los hallazgos de los estudios de biomarcadores, entre los que se incluyen, HER-2, inestabilidad de microsatélites, PD-L1 y claudina 18.2. En cánceres HER-2 positivos, se utiliza quimioterapia más trastuzumab, y en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 , se puede añadir pembrolizumab en base a los datos del ensayo KEYNOTE-811 [11]. En cánceres HER-2 negativos con PD-L1 CPS ≥ 5 , que representaron el 60% del total en el ensayo CheckMate 649, la combinación de quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina con nivolumab mostró una supervivencia global (SG) de 14,4 meses, comparada con 11,1 meses en el grupo tratado sólo con quimioterapia (Hazard ratio (HR): 0,71; intervalo de confianza (IC) 98,4%: 0,59-0,86; $p < 0,0001$) [12]. En esta misma población, cánceres HER-2 negativos, que expresan PD-L1 con un puntuación de positividad del área tumoral (TAP, por sus siglas en inglés) $\geq 5\%$, el ensayo RATIONALE-305 confirmó la eficacia de la combinación de tislelizumab con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina frente a sólo quimioterapia, con una SG de 17,2 frente a 12,6 meses (HR 0,74; IC 95%: 0,59-0,94; $p = 0,006$) [13]. En cáncer HER-2 negativo con PD-L1 CPS ≥ 1 , que constituyeron el 78% del total en el ensayo KEYNOTE-859, la combinación de quimioterapia con pembrolizumab demostró eficacia, con una SG de 13,0 meses frente a 11,4 meses en el brazo de quimioterapia sola (HR: 0,74; IC 95%: 0,65-0,84; $p < 0,0001$) [14]. En cánceres sin biomarcadores para terapia dirigida o inmunoterapia, los resultados del ensayo clínico (EC) fase 3 GASTFOX-PRODIGE51 apoyan la adición del docetaxel al 5-FU y al oxaliplatino. Según los resultados de dicho EC, el esquema FLOT modificado (mFLOT) también conocido como TFOX compuesto de docetaxel, oxaliplatino, ácido folínico y 5-FU puede ser una alternativa al doblete de platino y fluoropirimidina [15,16]. En comparación con FOLFOX, la supervivencia libre de progresión (SLP) mejoró significativamente en los pacientes tratados con mFLOT/TFOX (7,59 frente a 5,98 meses; $p = 0,007$) y también la SG (15,08 frente a 12,65 meses; HR: 0,82 [IC 95%: 0,68-0,99; $p = 0,048$).

Zolbetuximab (Vyloy®) (figura A1)

Zolbetuximab (Vyloy®) en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE, HER-2 negativo, localmente avanzado irresecable o metastásico, cuyos tumores presenten positividad para CLDN18.2.

La determinación de la positividad para CLDN18.2 debe realizarse mediante inmunohistoquímica, exigiéndose una tinción de membrana de moderada a intensa en al menos el 75% de las células tumorales. Esta evaluación debe ser llevada a cabo utilizando un dispositivo de diagnóstico in vitro con marcado CE (*Conformité Européene*). En casos donde no se disponga de un dispositivo con marcado CE, puede emplearse una prueba validada alternativa, siempre y cuando se garantice su rigor técnico.

Zolbetuximab se administra como una solución para perfusión intravenosa, ajustando la dosis al área de superficie corporal del paciente. La preparación se presenta en viales que contienen 100 y 300 mg del fármaco en polvo para concentrado. El esquema de administración incluye una dosis de carga inicial de 800 mg/m², administrada el día 1 del primer ciclo, seguida de dosis de mantenimiento de 600 mg/m² cada 3 semanas o 400 mg/m² cada 2 semanas, dependiendo del esquema de quimioterapia. Cada infusión debe administrarse en un tiempo mínimo de 2 horas para reducir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión.

Cuando zolbetuximab se administra el mismo día que una quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, debe administrarse primero. Para mitigar posibles reacciones adversas, se recomienda iniciar cada perfusión a una velocidad reducida durante los primeros 30-60 minutos, incrementándola gradualmente según la tolerancia del paciente durante el resto de la administración.

El tratamiento debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidades inaceptables. Es imprescindible una monitorización continua del paciente para garantizar la seguridad y maximizar la eficacia del tratamiento.

Farmacología

Zolbetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano IgG1) de primera clase diseñado específicamente para dirigirse a la molécula de CLDN18.2, una proteína de unión estrecha que se expresa de manera selectiva en la mucosa gástrica y que se mantiene incluso tras la transformación maligna. Este mecanismo lo convierte en una herramienta terapéutica única frente a los adenocarcinomas gástricos y de la UGE que expresan esta proteína.

El mecanismo de acción de zolbetuximab se basa en identificar las células tumorales que expresan CLDN18.2 para su eliminación mediante dos procesos clave:

- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC): Las células inmunitarias, como los linfocitos NK, reconocen las células marcadas por zolbetuximab y las destruyen.
- Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC): Zolbetuximab activa la cascada del complemento, lo que resulta en la lisis directa de las células tumorales.

Estudios preclínicos han demostrado que zolbetuximab se une selectivamente a células que expresan CLDN18.2, ya sea de forma endógena o mediante transfección. Además, se ha observado que el uso de agentes citotóxicos aumenta la expresión de CLDN18.2 en células tumorales, potenciando tanto la ADCC como la CDC inducidas por zolbetuximab. Este efecto sinérgico refuerza la utilidad del anticuerpo en combinación con quimioterapia, optimizando su capacidad para atacar eficazmente las células tumorales.

Eficacia

La eficacia de zolbetuximab se evaluó en dos ensayos clínicos de fase 3, SPOTLIGHT y GLOW [17,18], basados en los hallazgos de los estudios de fase 2, FAST y MONO [19,20].

Ensayo SPOTLIGHT [17]:

- Diseño: Estudio clínico multicéntrico, fase 3, doble ciego y aleatorizado, llevado a cabo en 215 hospitales de 20 países. Los criterios de inclusión incluyeron diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma gástrico o

de UGE localmente avanzado irresecable o metastásico, con enfermedad evaluable radiológicamente y positividad para CLDN18.2 en al menos el 75% de las células tumorales mediante inmunohistoquímica de tinción moderada o intensa mediante evaluación centralizada, así como negatividad para HER-2. Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG de 0 ó 1, expectativa de vida mínima de 12 semanas y función hematológica, hepática, renal y de coagulación adecuada. Los criterios de exclusión fueron tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada salvo neoadyuvancia o adyuvancia completada al menos 6 meses antes, uso reciente de inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o radioterapia, y condiciones médicas significativas como obstrucción gástrica parcial o completa, hemorragias gástricas activas, presentar vómitos persistentes o recurrentes, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o C activa conocida, enfermedad cardiovascular significativa o antecedentes de procesos metastásicos en el sistema nervioso central.

- Esquemas de tratamiento: Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 y estratificados por región (Asia vs. no Asia), número de órganos con metástasis (0-2 vs. ≥ 3) y gastrectomía previa (sí vs. no). El brazo experimental recibió zolbetuximab (dosis de carga de 800 mg/m² seguida de 600 mg/m² cada 3 semanas) junto con 5-FU, leucovorina (o ácido folínico) y oxaliplatino (mFOLFOX6) (cada 2 semanas). El brazo control recibió placebo más mFOLFOX6. El esquema de mFOLFOX6 incluyó administración los días 1, 15 y 29 en ciclos de 42 días. Tras completar 12 dosis de mFOLFOX6, los pacientes pudieron continuar con zolbetuximab, 5-FU y ácido fólico hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se permitió el aumento ni la reducción de la dosis de zolbetuximab/placebo.

Se recomendó pre-medicación antiemética que incluyera bloqueadores de los receptores NK-1 y bloqueadores de los receptores 5-HT₃* (*con precaución en pacientes que tuvieran o pudieran desarrollar prolongación del intervalo QT). Dado que el impacto de los corticosteroides en la posible eficacia de zolbetuximab no era conocido, se debía evitar o minimizar el uso de corticosteroides, a menos que fueran necesarios para el manejo de una condición médica urgente (por ejemplo, náuseas/vómitos severos o una reacción de hipersensibilidad).

- Objetivos: El objetivo primario fue la SLP evaluada mediante los criterios RECIST v1.1 según un comité de revisión independiente. Los objetivos secundarios incluyeron SG, tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DR), calidad de vida, seguridad, tolerabilidad, farmacocinética e inmunogenicidad.
- Características basales y demográficas: De los 2.403 pacientes con resultados válidos para CLDN18.2, 922 (38,4%) cumplían con el criterio de positividad. Finalmente, se incluyeron 565 pacientes entre junio de 2018 y abril de 2022. La mediana de edad para toda la muestra fue de 61 años (rango: 20-86), el 62% eran hombres y el 53% de raza caucásica frente al 38% asiática, de los cuales la mayoría se incluyeron en Japón. El 76% presentaba adenocarcinoma gástrico y el 24% adenocarcinoma de la UGE. Según la escala ECOG, el 43% tenía estado funcional de 0 y el 57% de 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 56 días (rango: 2-5366). El 36% presentó tumores difusos y el 24% intestinales de Lauren. En estadio, el 16% tenía enfermedad localmente avanzada irresecable y el 84% enfermedad metastásica.
- Exposición al tratamiento: La duración media del tratamiento con zolbetuximab fue de 260,6 días. La mayoría de los pacientes (85,7%; n=239) tuvo una exposición acumulada superior a 6 semanas, mientras que la exposición a mFOLFOX6 fue comparable entre ambos grupos de tratamiento. La incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción de la dosis fue mayor en el grupo zolbetuximab, principalmente náuseas (36,9% vs. 1,4%) y vómitos (31,5% vs. 1,4%). Las náuseas llevaron a la interrupción de cualquier fármaco del estudio en el 6% (n=18) de los pacientes del grupo de zolbetuximab + quimioterapia frente al 1% (n=3) de pacientes que recibieron quimioterapia sola. Los vómitos llevaron a la interrupción de cualquier fármaco del estudio en el 7% (n=20) del grupo de zolbetuximab + quimioterapia frente a < 1% (n=1) de quienes sólo recibieron quimioterapia.

- Resultados en objetivo primario y secundarios:

- La mediana de SLP, objetivo primario, fue de 10,6 meses (IC 95%: 8,9-12,5) en el grupo tratado con zolbetuximab, comparado con 8,7 meses (IC 95%: 8,2-10,3) en el grupo placebo (HR: 0,75; IC 95%: 0,60-0,94; p=0,0066). La tasa de SLP a 12 meses fue del 49% en el grupo tratado con zolbetuximab en combinación con quimioterapia, frente al 35% en el grupo de quimioterapia sola y a 24 meses fue del 24% frente al 15%, respectivamente (figura A3 y tabla A2-A).
- La mediana de SG fue de 18,2 meses en el grupo de zolbetuximab, comparado con 15,6 meses en el grupo placebo (HR: 0,75; IC 95%: 0,60-0,94; p=0,0053). La tasa de SG a 12 meses fue de 68% en el grupo tratado con zolbetuximab en combinación con quimioterapia frente a 60% en el grupo de quimioterapia sola, a 24 meses, del 39% frente al 28% y a 36 meses, del 21% frente al 9%, respectivamente (figura A4 y tabla A2-A).
- La TRO fue del 48,1% (IC 95%: 42,1-54,1) en el grupo tratado con zolbetuximab y del 47,5% (IC 95%: 41,6-53,5) en el grupo de placebo.
- La mediana de DR fue de 9,0 meses (IC 95%: 7,5-10,4) en el grupo tratado con zolbetuximab y de 8,1 meses (IC 95%: 6,5-11,4) en el grupo de placebo.
- En el análisis final de datos, 8 de septiembre de 2023, la mediana de SLP fue de 11 meses (IC 95%: 9,7-12,5) en el grupo tratado con zolbetuximab, comparado con 8,9 meses (IC 95%: 8,2-10,4) en el grupo placebo (HR: 0,73; IC 95%: 0,59-0,91, p=0,0024). La mediana de SG se mantuvo, siendo de 18,23 meses (IC 95%: 16,13-20,63) en el grupo de zolbetuximab y de 15,57 meses (IC 95%: 13,67-16,92) en el grupo placebo (HR: 0,78, IC 95%: 0,64-0,95, p=0,0075). La tasa de SG a los 12 meses fue del 67,36% (IC 95%: 61,36-72,64) en el grupo de zolbetuximab en comparación con el 60,65% (IC 95%: 54,57-66,19) en el grupo placebo.
- Seguridad (tabla A3): La toxicidad asociada al tratamiento se evaluó según los criterios del *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) versión 4.0.
 - Los eventos adversos de cualquier grado tuvieron la misma incidencia en pacientes tratados con y sin zolbetuximab, >99%. Entre los eventos adversos más comunes en el grupo de zolbetuximab, las náuseas afectaron al 82% de los pacientes frente al 61% en el grupo placebo, los vómitos al 67% frente al 36%, y la disminución del apetito al 47% frente al 34%. Mientras que la diarrea fue más frecuente en el grupo placebo (44%) que en el tratado con zolbetuximab (39%) y lo mismo la neuropatía, 42% frente a 38%.
 - Los eventos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 87% (242 pacientes) del grupo de zolbetuximab y en el 78% (216 pacientes) del grupo placebo siendo las más frecuentes la neutropenia, 28% vs 23%; las náuseas, 16% vs 6% y los vómitos, 16% vs 6%.
 - Los eventos adversos graves más frecuentes, presentes en al menos el 4% de los pacientes, incluyeron vómitos (8,2%) y náuseas (6,8%) en el grupo de zolbetuximab, comparado con vómitos (4,7%) y náuseas (4%) en el grupo de placebo. No se observaron eventos adversos graves con una diferencia $\geq 5\%$ entre ambos grupos de tratamiento.
 - Las muertes relacionadas con el tratamiento, según la evaluación del investigador, se registraron en cinco pacientes (2%) en el grupo de zolbetuximab y en cuatro pacientes (1%) en el grupo de placebo.
 - En el brazo con zolbetuximab, un 38% de los pacientes tuvo que suspender algún fármaco debido a eventos adversos, frente al 29% en el brazo sin zolbetuximab. Además, un 20% y un 11%, respectivamente, tuvieron que interrumpir zolbetuximab o placebo.
- Calidad de vida: La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-OG25, el cuestionario GP y el instrumento EQ-5D-5L. El número de pacientes que experimentaron deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud fue similar en los grupos de zolbetuximab y placebo para función física (115 frente a 102, respectivamente), dolor (38 frente a 54) y estado global de salud/calidad de vida (111 frente a 105). Estos datos muestran como zolbetuximab no tiene un impacto negativo en la calidad de vida.

- **Análisis de subgrupos:** Los análisis de subgrupos, aunque en su mayoría muestran un efecto favorable de zolbetuximab frente a placebo, son exploratorios y carecen de la potencia estadística necesaria para establecer diferencias concluyentes en poblaciones específicas (figura A5 y A6). Las discrepancias observadas entre subgrupos podrían estar influenciadas por factores como el tamaño limitado de las muestras, diferencias biológicas inherentes a los tumores, variaciones en la práctica clínica según la región o incluso el azar. Por ello, las interpretaciones deben realizarse con cautela, teniendo en cuenta el contexto global del estudio y las limitaciones inherentes a estos análisis exploratorios.
- El efecto del tratamiento fue sistemáticamente favorable en la mayoría de los subgrupos preespecificados, incluidos la edad, el sexo, la región geográfica, el número de órganos con metástasis, la realización previa de gastrectomía, el tipo de tumor y la localización inicial de la enfermedad. En general, los HR de la SLP y la SG mostraron tendencias beneficiosas (<1) en estos subgrupos, lo que refuerza el beneficio de zolbetuximab en combinación con quimioterapia, independientemente de diversas características clínicas y demográficas. En algunos subgrupos, como los pacientes con menos sitios metastásicos (1-2 órganos afectados) o aquellos con cáncer gástrico frente al de UGE, el beneficio fue especialmente evidente.
- En pacientes caucásicos, el efecto del tratamiento sobre la SLP y la SG mostró HR cercanos a la unidad (HR SLP: 0,87 [IC 95%: 0,65; 1,16]; HR SG: 0,94 [IC 95%: 0,72; 1,23]), lo que indica que el beneficio en este subgrupo fue menos pronunciado en comparación con los pacientes asiáticos (HR SLP: 0,526 [IC 95%: 0,35; 0,78]; HR SG: 0,64 [IC 95%: 0,45; 0,90]). Aunque estos datos sugieren una posible menor magnitud de beneficio en la población caucásica, es importante señalar que los resultados son consistentes en términos generales en múltiples subgrupos clínicamente relevantes. Además, la posible menor magnitud de beneficio podría explicarse por la menor exposición a zolbetuximab en pacientes caucásicos, atribuible a una mayor tasa de suspensión del tratamiento e interrupciones de dosis por eventos adversos, principalmente náuseas y vómitos.
- Por último, aunque los HR en algunos subgrupos fueron menos favorables, no se identificaron subgrupos en los que zolbetuximab mostrará un detrimento en comparación con placebo. Esto refuerza la utilidad global del tratamiento en una población seleccionada por la expresión de CLDN18.2, independientemente de las características basales individuales.

Ensayo GLOW [18]:

- **Diseño:** Ensayo clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, que involucró a 166 hospitales de 18 países. Los criterios de inclusión y exclusión fueron iguales a los del ensayo SPOTLIGHT con la excepción de un criterio adicional de exclusión en el estudio GLOW, en el que se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento con medicamentos a base de plantas u otros tratamientos que tuvieran acción antitumoral.
- **Esquemas de tratamiento:** Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 y estratificados según la región geográfica, el número de órganos con metástasis y la realización previa de gastrectomía. En el brazo experimental, los pacientes recibieron zolbetuximab por vía intravenosa (dosis de carga de 800 mg/m² seguida de 600 mg/m² cada 3 semanas) en combinación con capecitabina y oxaliplatino (CAPOX). En el brazo control, se administró placebo en combinación con CAPOX en ciclos de 21 días. Tras completar ocho ciclos de CAPOX, los pacientes pudieron continuar con zolbetuximab y capecitabina a discreción del investigador, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidades inaceptables.

La recomendación de premedicación antiemética y modificación de dosis para zolbetuximab/placebo es idéntica a la del estudio SPOTLIGHT.

- **Objetivos:** los objetivos fueron idénticos para ambos estudios pivotaes, aparte de la adición del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ STO-22 para la evaluación de los resultados reportados del paciente (Patient-Reported Outcomes - PROs) en el estudio GLOW.
- **Características basales y demográficas:** De los 2333 pacientes cribados, 729 (42,9%) cumplieron con el criterio de positividad para CLDN18.2. Finalmente, se incluyeron 507 pacientes entre noviembre de 2018 y febrero de 2022. La mediana de edad en la población estudiada fue de 60 años (rango: 21-83), con una distribución de género predominante masculina (62%). La población asiática representó el 63% de los participantes, de los cuales aproximadamente la mitad eran de origen chino, mientras que el 37% correspondía a población caucásica. En términos de localización tumoral, el 84% de los pacientes tenía adenocarcinoma gástrico y el 16% adenocarcinoma de la UGE. Según la escala ECOG, el 43% de los pacientes tenía un estado funcional de 0 y el 57% de 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 44 días (rango: 2-6010). Respecto al tipo histológico, el 37% presentaba tumores difusos y el 15% tumores intestinales según la clasificación de Lauren. En términos de estadio, el 12% tenía enfermedad localmente avanzada irresecable y el 88% enfermedad metastásica. Un análisis adicional reveló que, en los casos con muestras disponibles, el 78,1% tenía un PD-L1 por CPS <5.
- **Exposición al tratamiento:** En el grupo tratado con zolbetuximab y CAPOX, la duración media del tratamiento con zolbetuximab fue de 6,4 meses (195 días). La mayoría de los pacientes (n=198, 78%) tuvo una exposición acumulada superior a 6 semanas mientras que la exposición a CAPOX fue comparable entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, el 9,1% (n=23) de pacientes en el grupo de zolbetuximab + CAPOX interrumpieron prematuramente el tratamiento con zolbetuximab debido a un evento adverso, en contraste con el 0,4% (n=1) en el grupo de placebo + CAPOX. El vómito causó la interrupción permanente del tratamiento con zolbetuximab en el 2,4%.
- **Resultados en objetivo primario y secundarios:**
 - La mediana de SLP, el objetivo primario del estudio fue de 8,2 meses (IC 95%: 7,5-8,8) en el grupo tratado con zolbetuximab, comparado con 6,8 meses (IC 95%: 6,1-8,1) en el grupo que recibió placebo (HR: 0,69; IC 95%: 0,55-0,87; p=0,0007). La SLP a 12 meses fue del 35% en el grupo tratado con zolbetuximab, frente al 19% en el grupo de placebo, mientras que a 24 meses fue del 14% frente al 7%, respectivamente (figura A7 y tabla A2-B).
 - La mediana de SG fue de 14,4 meses (IC 95%: 12,1-16,4) en el grupo de zolbetuximab comparado con 12,2 meses (IC 95%: 10,3-13,7) en el grupo placebo (HR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,97; p=0,0118). La tasa de SG a 12 meses fue del 58% en el grupo tratado con zolbetuximab, frente al 51% en el grupo de placebo, y a 24 meses fue del 29% frente al 17%, respectivamente (figura A8 y tabla A2-B).
 - La TRO fue del 42,5% (IC 95%: 36,4-48,9) el grupo de zolbetuximab, frente al 39,1% (IC 95%: 33,1-45,4) en el grupo de placebo.
 - La mediana de DR fue de 6,3 meses (IC 95%: 5,4-8,3) en el grupo de zolbetuximab, y de 6,1 meses (IC 95%: 4,4-6,3) en el grupo de placebo.
 - En el análisis final de datos, 12 de enero de 2024, la mediana de SLP fue de 8,2 meses (IC 95%: 7,3-8,8) en el grupo tratado con zolbetuximab frente a 6,8 meses (IC 95%: 6,1-8,1) en el grupo placebo (HR: 0,69; IC 95%: 0,55-0,86; p=0,0005). La mediana de SG fue de 14,3 meses (IC 95%: 12,1-16,4) en el grupo de zolbetuximab, comparado con 12,2 meses (IC 95%: 10,3-13,7) en el grupo placebo (HR: 0,76; IC 95%: 0,62-0,94; p=0,0047).
- **Seguridad (tabla A3):**
 - Los eventos adversos de cualquier grado tuvieron similar incidencia en pacientes tratados con y sin zolbetuximab, 99% y 98%, respectivamente. La incidencia de eventos adversos más comunes (≥10% de los

pacientes) fue similar entre los grupos de zolbetuximab y placebo, excepto los siguientes que presentaron diferencias $\geq 5\%$: náuseas (68% vs. 50%), vómitos (66% vs. 31%), disminución del apetito (41% vs. 34%), hipoalbuminemia (22% vs. 14%), neutropenia (20% vs. 14%), disminución de peso (20% vs. 10%) y edema periférico (10% vs. 2%), más frecuentes en el grupo de zolbetuximab y dolor abdominal (16% vs. 22%) y estreñimiento (15% vs. 21%), más comunes en el grupo de placebo.

- Los eventos adversos grado ≥ 3 ocurrieron en el 73% de los pacientes del grupo de zolbetuximab, frente al 70% en el grupo de placebo siendo los más frecuentes el descenso del recuento de neutrófilos, 10% en ambos grupos; las náuseas, 9% vs 2% y los vómitos, 12% vs 4%.
- Entre los eventos adversos graves relacionados con zolbetuximab que afectaron al $\geq 3\%$ de los pacientes, se destacaron vómitos (3%), náuseas (2,3%), disminución del apetito (2%), disminución del recuento de plaquetas (1,5%) y hemorragia gastrointestinal alta (1%).
- Las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en seis pacientes (2,4%) en el brazo de zolbetuximab y en siete (2,8%) en el brazo de placebo. A nivel general, las muertes totales fueron más frecuentes en el grupo placebo (32 pacientes, 12,9%) en comparación con el grupo de zolbetuximab (27 pacientes, 10,6%).
- En el brazo con zolbetuximab, un 31% de los pacientes tuvo que suspender algún fármaco debido a eventos adversos, frente al 25% en el brazo sin zolbetuximab. Además, un 20% y un 14%, respectivamente, tuvieron que interrumpir zolbetuximab o placebo.
- Calidad de vida: La CVRS se evaluó con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-OG25, una subescala del módulo STO22, el cuestionario GP y el instrumento EQ-5D-5L. El número de pacientes que experimentaron un deterioro en la calidad de vida fue similar entre los grupos tratados con zolbetuximab y placebo en las áreas evaluadas. Para la función física, 99 pacientes en el grupo de zolbetuximab mostraron deterioro frente a 109 en el grupo placebo. Respecto al dolor, 44 pacientes en el grupo de zolbetuximab mostraron un impacto negativo frente a 40 en el grupo placebo. Para el estado global de salud y calidad de vida, los valores fueron de 85 pacientes en el grupo de zolbetuximab frente a 111 en el grupo placebo. Estos resultados, consistentes con los observados en el ensayo SPOTLIGHT, confirman que el tratamiento con zolbetuximab no afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes.
- Análisis de subgrupos: Los análisis de subgrupos realizados en el ensayo GLOW, aunque muestran un efecto generalmente favorable de zolbetuximab frente a placebo, son de carácter exploratorio y carecen de la potencia estadística necesaria para establecer diferencias concluyentes en poblaciones específicas (figura A9 y A10).
 - El efecto del tratamiento fue consistentemente favorable en la mayoría de los subgrupos preespecificados, incluidos la edad, el sexo, la región geográfica, el número de órganos con metástasis, la realización previa de gastrectomía, el tipo de tumor, la localización inicial de la enfermedad y los antecedentes de tabaquismo. En general, los HR de la SLP y la SG mostraron tendencias beneficiosas (<1), lo que sugiere que el efecto del tratamiento con zolbetuximab es independiente de diversas características clínicas y demográficas. En algunos subgrupos, como los pacientes con cáncer gástrico frente al de UGE y aquellos de raza asiática, el beneficio fue especialmente evidente coincidiendo con los hallazgos del ensayo SPOTLIGHT.
 - En los pacientes caucásicos, los HR para la SLP y la SG fueron cercanos a la unidad (HR SLP: 0,89 [IC 95%: 0,62; 1,28]; HR SG: 0,81 [IC 95%: 0,58; 1,12]), lo que indica un beneficio menos pronunciado en comparación con los pacientes asiáticos (HR SLP: 0,62 [IC 95%: 0,47; 0,81]; HR SG: 0,71 [IC 95%: 0,55; 0,92]). Aunque estas diferencias pueden sugerir una variación en la magnitud del beneficio según la raza, los resultados siguen siendo consistentes en múltiples subgrupos clínicamente relevantes.
 - Por último, aunque los HR en algunos subgrupos fueron menos favorables, no se identificaron subgrupos en los que zolbetuximab mostrara un detrimento en comparación con placebo. Esto refuerza la utilidad

global del tratamiento en una población seleccionada por la expresión de CLDN18.2, independientemente de las características basales individuales.

Análisis integrado de eficacia de SPOTLIGHT y GLOW [21]:

- Dado que los ensayos SPOTLIGHT y GLOW fueron diseñados de manera simultánea y homogénea en términos de criterios PICO (pacientes, intervención, comparación y resultado), se realizó un análisis integrado para evaluar la eficacia y seguridad de zolbetuximab en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino y fluoropirimidina. Ambos estudios utilizaron un protocolo de dosificación idéntico para zolbetuximab (administración cada 3 semanas) y seleccionaron poblaciones de pacientes mediante criterios de inclusión y exclusión similares.
- Características basales: Aunque existieron diferencias en la distribución geográfica de los pacientes, con una mayor proporción de pacientes caucásicos en SPOTLIGHT (53,3%) y asiáticos en GLOW (63,2%), las características basales estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento en ambos estudios. Esto refuerza la comparabilidad de las poblaciones y la robustez del análisis combinado.
- Eficacia:
 - SLP: La mediana fue de 9,2 meses (IC 95%: 8,4-10,4) en el grupo de zolbetuximab + mFOLFOX6/CAPOX frente a 8,2 meses (IC 95%: 7,6-8,4) en el grupo de placebo + mFOLFOX6/CAPOX (HR: 0,71; IC 95%: 0,61-0,83).
 - SG: La mediana fue de 16,4 meses (IC 95%: 15,0-17,9) en el grupo de zolbetuximab + mFOLFOX6/CAPOX frente a 13,7 meses (IC 95%: 12,3-15,3) en el grupo de placebo + mFOLFOX6/CAPOX (HR: 0,77; IC 95%: 0,67-0,89).

Seguridad (tabla A3):

- Los eventos adversos más comunes asociadas al uso de zolbetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina incluyeron náuseas (77,2%), vómitos (66,9%), disminución del apetito (42%), neutropenia (30,7%), recuento de neutrófilos disminuido (28,4%), pérdida de peso (21,9%), pirexia (17,4%), hipoalbuminemia (17,1%), edema periférico (13,9%), hipertensión (9%), dispepsia (7,8%), escalofríos (5,2%), hipersecreción salival (3,8%), reacciones relacionadas con la perfusión (3,2%) e hipersensibilidad a fármacos (1,6%).
- El 45% de los pacientes tratados con zolbetuximab experimentaron eventos adversos graves, siendo los más frecuentes vómitos (6,8%), náuseas (4,9%) y anorexia (1,9%). Aproximadamente el 20% de los pacientes suspendió permanentemente el tratamiento con zolbetuximab debido a eventos adversos, principalmente vómitos (3,8%) y náuseas (3,3%). Además, el 60,9% requirió interrupciones temporales del tratamiento, destacándose vómitos (26,6%), náuseas (25,5%), neutropenia (9,8%), recuento de neutrófilos disminuido (5,9%), hipertensión (3,2%) y escalofríos (2,2%) como causas principales.

En los ensayos clínicos las toxicidades más frecuentes y severas relacionadas con el tratamiento de zolbetuximab en combinación con QT fueron los trastornos gastrointestinales: náuseas y vómitos fueron los eventos más comunes, con alta incidencia durante el primer ciclo, disminuyendo progresivamente en ciclos posteriores.

- En el análisis integrado de los ensayos de fase 3, la mediana de tiempo hasta la aparición de náuseas y vómitos fue de un día. La duración promedio fue de tres días para las náuseas y un día para los vómitos. Durante el tratamiento inicial, la incidencia de eventos de grado ≥ 3 alcanzó el 11,6% para náuseas y el 13,6% para vómitos. Estos eventos adversos llevaron a la suspensión permanente del tratamiento en el 3,3% de los casos por náuseas y en el 3,8% por vómitos. La interrupción temporal fue más frecuente, afectando al 25,5% de los pacientes por náuseas y al 26,6% por vómitos. El manejo de estos eventos incluyó la reducción de la velocidad de perfusión y

el uso de antieméticos efectivos. La tasa de eventos de grado ≥ 3 fue menor en GLOW que en SPOTLIGHT, posiblemente debido a la mejor sincronización en la administración de la quimioterapia y zolbetuximab.

- Diferencias más importantes en toxicidad entre SPOTLIGHT (mFOLFOX6) y GLOW (CAPOX) [17,18]:
 - Suspensión del tratamiento por toxicidad:
 - En SPOTLIGHT (mFOLFOX6), el 38% de los pacientes en el grupo zolbetuximab tuvieron que suspender algún fármaco debido a eventos adversos, comparado con el 29% en el grupo placebo. En GLOW (CAPOX), esta cifra fue menor, con 21,7% en zolbetuximab y 15,7% en placebo.
 - La discontinuación específica de zolbetuximab o placebo también fue más frecuente en SPOTLIGHT (20% vs. 11%) que en GLOW (7,1% vs. 4,4%).
 - Eventos adversos grado ≥ 3 :
 - SPOTLIGHT: Se observaron eventos adversos de grado ≥ 3 en 87% de los pacientes con zolbetuximab frente al 78% en placebo.
 - GLOW: La incidencia fue ligeramente menor, con 72,8% en zolbetuximab frente a 69,9% en placebo.
 - Eventos adversos específicos:
 - Náuseas: Más frecuentes en SPOTLIGHT (mFOLFOX6) con 82% frente a GLOW (CAPOX) con 68,5% y de mayor intensidad (Grado ≥ 3 : 16% en SPOTLIGHT vs. 8,7% en GLOW).
 - Vómitos: La incidencia fue similar en SPOTLIGHT (67%) y GLOW (66,1%) pero los eventos de grado ≥ 3 fueron menores en GLOW (12,2%) comparados con SPOTLIGHT (16%).
 - Diarrea: Más frecuente en SPOTLIGHT con mFOLFOX6 (39%) que en GLOW con CAPOX (31%), aunque en SPOTLIGHT se observaron menos eventos de grado ≥ 3 (4%) en comparación con GLOW (6%).
 - Neutropenia: En SPOTLIGHT (mFOLFOX6), la neutropenia fue muy relevante con 37% de incidencia global y 28% grado ≥ 3 , mientras que en GLOW (CAPOX) se observó una incidencia mucho menor (27,6% global y 10,2% grado ≥ 3).
 - Anemia: Similar en ambos estudios con una incidencia del 35-36%, aunque en GLOW hubo más anemia grado ≥ 3 (10,6%) en comparación con SPOTLIGHT (9%).
 - Neuropatía periférica: Fue más frecuente en SPOTLIGHT (38%) comparado con GLOW (22,1%), con pocos eventos de grado ≥ 3 en ambos estudios, aunque más en SPOTLIGHT (4%) que en GLOW (0,4%).
- Seguridad en poblaciones de especial interés:
 - Personas mayores: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años. Sin embargo, aunque en los ensayos fase 3 se incluyeron pacientes ≥ 75 años, los datos disponibles sobre esta población son limitados.
 - Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal leve ($\text{CrCL} \geq 60$ a < 90 ml/min) o moderada ($\text{CrCL} \geq 30$ a < 60 ml/min). No se han establecido recomendaciones para insuficiencia renal grave ($\text{CrCL} \geq 15$ a < 30 ml/min).
 - Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve ($\text{BT} \leq \text{LSN}$ y $\text{AST} > \text{LSN}$, o $\text{BT} > 1$ a $1,5 \times \text{LSN}$ y cualquier AST). No hay recomendaciones establecidas para insuficiencia hepática moderada ($\text{BT} > 1,5$ a $3 \times \text{LSN}$ y cualquier AST) o grave ($\text{BT} > 3$ a $10 \times \text{LSN}$ y cualquier AST).
 - Población pediátrica: El uso de zolbetuximab no es apropiado en población pediátrica para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la UGE.

- Embarazadas y lactantes: No se dispone de datos sobre la presencia de zolbetuximab en la leche materna, ni sobre sus efectos en el lactante o la producción de leche. El uso en mujeres embarazadas no está documentado.

Discusión

Zolbetuximab (Vyloy®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 negativo, localmente avanzado irreseccable o metastásico, cuyos tumores presenten positividad para CLDN18.2. Esta indicación se sustenta en los resultados de dos ensayos clínicos fase 3, SPOTLIGHT y GLOW, que demostraron un beneficio significativo en dicha población seleccionada por biomarcador [17,18]. Cabe destacar que esta es la primera vez que un nuevo fármaco, zolbetuximab, se evalúa en el adenocarcinoma gástrico y de la UGE avanzado a través de dos ensayos clínicos de fase 3 simultáneos para el mismo contexto de enfermedad. Esta estrategia, sumada a la solidez metodológica de ambos estudios internacionales, aleatorizados, doble ciego y con poblaciones, objetivos, análisis y resultados altamente coherentes, otorga al esquema de quimioterapia con zolbetuximab un nivel de evidencia y recomendación IA. Estos ensayos confirmaron el objetivo primario de mejora en la SLP y el objetivo secundario de mejora en la SG, aportando así una elevada solidez a la evidencia disponible. En SPOTLIGHT, la SLP y la SG en el grupo tratado con zolbetuximab y quimioterapia fueron de 10,6 y 18,2 meses, respectivamente, frente a 8,7 y 15,6 meses en el grupo de quimioterapia sola (SLP: HR 0,75; IC 95%: 0,60-0,94; p=0,0066; SG: HR 0,75; IC 95%: 0,60-0,94; p=0,0053). En GLOW, la SLP fue de 8,2 meses con zolbetuximab más quimioterapia frente a 6,8 meses con quimioterapia sola (HR: 0,69; IC 95%: 0,55-0,87; p=0,0007), y la SG fue de 14,4 frente a 12,2 meses, respectivamente (HR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,97; p=0,0118).

Por otra parte, la escala de magnitud de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS) asignó una puntuación de 4 al esquema de quimioterapia con zolbetuximab, sustentada en los resultados del estudio SPOTLIGHT (figura A11) [22]. Esta puntuación se obtiene cuando el ensayo demuestra un beneficio clínicamente relevante, ya sea mediante un HR $\leq 0,70$ con una ganancia ≥ 5 meses en la mediana de SG, o bien un incremento de al menos el 10% en la tasa de supervivencia a 3 años. En SPOTLIGHT, se alcanzó un incremento del 12% en la tasa de SG a 3 años con zolbetuximab más quimioterapia frente a quimioterapia sola (21% frente a 9%), pese a que sólo un 3,2% de los pacientes del brazo experimental continuaban en seguimiento a largo plazo. Lo que refuerza el valor clínico del beneficio observado. Sin embargo, no se obtuvo el punto adicional necesario para llegar a la máxima puntuación (5) debido a la falta de evidencia de una mejora significativa en la calidad de vida, debido al aumento del 10% en la discontinuación por eventos adversos de grado ≥ 3 (náuseas y vómitos). Por lo que, en conjunto, justifica la asignación de la puntuación de 4 en la escala ESMO-MCBS. Por su parte, el ensayo GLOW obtuvo una puntuación inferior, concretamente de 2, en consonancia con sus resultados: la ganancia en la SLP fue de 1,41 meses (HR 0,69; IC 95%: 0,54-0,87; p=0,0007) y, en SG, el incremento fue de 2,23 meses (HR 0,77; IC 95%: 0,61-0,96; p=0,0118), sin evidencia de beneficio en la calidad de vida (figura A11) [23]. La puntuación de 2 se alcanza cuando, con un HR $> 0,70$, la ganancia en la mediana de supervivencia es de al menos 1,5 meses; condiciones que se ajustan al caso de GLOW. Cabe destacar que, a pesar de las distintas puntuaciones asignadas según los criterios de la ESMO-MCBS, los resultados entre SPOTLIGHT y GLOW son en esencia muy similares: para el objetivo primario de mejora en la SLP, SPOTLIGHT reportó un HR de 0,75 (IC 95%: 0,60-0,94; p=0,0066), mientras que GLOW obtuvo un HR de 0,69 (IC 95%: 0,54-0,87; p=0,0007), lo que refleja una consistencia sustancial en el efecto beneficioso de zolbetuximab en ambos estudios [17,18].

Los esquemas de quimioterapia empleados en los ensayos SPOTLIGHT (mFOLFOX6) y GLOW (CAPOX) representan los regímenes más utilizados en la práctica clínica habitual en España según el registro nacional AGAMENON_SEOM [10]. El uso de oxaliplatino se prefiere sobre el cisplatino debido a su posología más conveniente y a un perfil de toxicidad más favorable, lo que facilita su integración en la estrategia terapéutica. Ambos esquemas demostraron una eficacia y seguridad comparables cuando se asociaron con zolbetuximab. Gracias a sus pautas de administración —cada 2 semanas, mFOLFOX6 o cada 3 semanas, CAPOX— podrían combinarse de manera flexible con este anticuerpo monoclonal que se puede administrar también cada 2 ó 3 semanas. Por otra parte, el predominio de esquemas basados

en oxaliplatino también fue evidente en ensayos de fase 3 con inmunoterapia en población internacional y en cánceres HER-2 negativos. En el estudio CheckMate 649, el uso de FOLFOX/CAPOX combinado con nivolumab se distribuyó en un 51% y 49%, respectivamente [12]. De forma similar, en el ensayo KEYNOTE-859, a pesar de la presencia de cisplatino, el oxaliplatino representó el 86% de los esquemas combinados con fluoropirimidina y pembrolizumab, reforzando su posición central en el tratamiento estándar del adenocarcinoma gástrico avanzado [14]. En el ensayo RATIONALE-305, tislelizumab se asoció con oxaliplatino y capecitabina en el 93% de los casos, y con cisplatino y 5-FU en el 3% restantes [13]. Por tanto, los esquemas basados en oxaliplatino y fluoropirimidina (5-FU o capecitabina) son los preferidos en la práctica clínica, debido a su eficacia y seguridad demostradas, así como a su adaptabilidad a diferentes pautas de administración. Estas características permiten su fácil integración en estrategias terapéuticas personalizadas, incluyendo combinaciones con inmunoterapia y nuevas terapias dirigidas como zolbetuximab.

La selección de pacientes basada en el biomarcador CLDN18.2 en población HER-2 negativa identifica un subgrupo con opciones terapéuticas limitadas, representando el 38,4% de los casos evaluados en el ensayo SPOTLIGHT y GLOW [17,18]. En población europea, esta proporción puede alcanzar hasta un 43,3%, mientras que en otras poblaciones tiende a ser inferior. Informes provenientes de ensayos llevados a cabo en Italia y Japón documentan una expresión de CLDN18.2 en el 33,4% y 24% de los casos, respectivamente [24,25]. La determinación de CLDN18.2 se realiza mediante el ensayo VENTANA CLDN18 (43-14A) para tejidos fijados en formalina e impregnados en parafina (Formalin-Fixed, Paraffin Embedded, FFPE), empleando instrumentos BenchMark GX IHC/ISH. Este anticuerpo, aprobado como diagnóstico in vitro (IVD), se dirige al extremo C-terminal de CLDN18, permitiendo una detección confiable de la isoforma CLDN18.2 debido a la expresión mínima de CLDN18.1 en el contexto gástrico. La membrana gástrica no neoplásica, con expresión moderada o intensa, sirve como un control interno positivo ideal, asegurando la consistencia en su evaluación [26]. En los ensayos de fase 3, CLDN18.2 se distribuyó de manera uniforme entre los subtipos moleculares de la clasificación de “El Atlas del Genoma del Cáncer” también conocido como TCGA (acrónimo de The Cancer Genome Atlas, en inglés) y no demostró valor pronóstico ni predictivo de respuesta a la quimioterapia. Aunque algunos estudios han explorado la correlación de su expresión entre el tumor primario (donde se evaluó en los ensayos de fase 3), ganglios linfáticos sincrónicos, efusiones citológicas y metástasis a distancia, la evidencia actual no es suficiente para establecer conclusiones definitivas [26]. Por último, dado que el ensayo VENTANA CLDN18 (43-14A) requiere validación en laboratorio para garantizar su reproducibilidad y consistencia en diferentes entornos clínicos, es imprescindible establecer estándares claros que aseguren la fiabilidad del análisis, especialmente en escenarios donde los resultados influyen directamente en la selección de terapias dirigidas como es zolbetuximab en el adenocarcinoma gástrico y de la UGE avanzado.

La superposición entre los biomarcadores CLDN18.2 y PD-L1 [CPS ≥ 1 y CPS ≥ 5] en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado y HER-2 negativo representa un reto en la selección terapéutica. En el análisis del ensayo SPOTLIGHT, tan solo un 13,2% expresaba PD-L1 CPS ≥ 5 , siendo el subgrupo que podría beneficiarse de quimioterapia asociada con zolbetuximab o con nivolumab basado en datos del ensayo CheckMate 649 [12,17]. Por su parte, en el ensayo GLOW, esta población representó un 21,9% [18]. En estos casos, la decisión de tratamiento, quimioterapia asociada con zolbetuximab o con nivolumab, debe considerar los beneficios relativos de cada fármaco, su perfil de seguridad y las características clínicas individuales. Sólo en aquellos pacientes con contraindicaciones claras para una de las estrategias se priorizará la otra. Un estudio unicéntrico, retrospectivo, de vida real realizado en Japón reportó, en pacientes con tumores CLDN18.2 positivos (n=75), una expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 en n=71 (94,7%), CPS ≥ 5 en n=27 (36%) y CPS ≥ 10 en n=8 (10,7%) [27]. Estos datos subrayan la importancia de una caracterización precisa de los pacientes, en términos de biomarcadores (HER-2, MMR, PD-L1 CPS y CLDN18.2), para optimizar la selección terapéutica en primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la UGE. En la actualidad, ensayos clínicos de fase 3 están en marcha para estudiar la eficacia y la seguridad de la combinación de ambos agentes, zolbetuximab e inmunoterapia, con quimioterapia en adenocarcinoma gástrico o de la UGE, HER-2 negativo y que exprese CLDN18.2 y PD-L1. Sin embargo, lo más interesante en este contexto sería conocer el efecto independiente de cada una de estas alternativas, zolbetuximab o inmunoterapia, en función de los biomarcadores disponibles, así como evaluar si la intensidad de la expresión de PD-L1

es útil en la elección del tratamiento. Además, las cohortes 4A y 4B, que están actualmente en marcha, del ensayo fase 2 ILUSTRO evaluarán el zolbetuximab en monoterapia y la combinación de zolbetuximab con quimioterapia e inmunoterapia (nivolumab) en tumores con expresión intermedia/ elevada de CLDN18.2 [28]. Estas cohortes aportarán información sobre el posible beneficio de combinar ambas estrategias dirigidas.

Según la evaluación de los profesionales de la salud, se destacó que, a pesar de las recientes mejoras en los enfoques médicos, urge encontrar nuevos objetivos moleculares, especialmente en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 negativo y PD-L1 negativo, ya que representan casi un 40% de todos los pacientes con este tipo de cáncer. Zolbetuximab ofrece una nueva oportunidad para estos casos.

Los pacientes candidatos para recibir zolbetuximab, según los criterios de los ensayos fase 3 SPOTLIGHT y GLOW, deben cumplir con las siguientes características: adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 negativo, expresión positiva de CLDN18.2, buen estado general (ECOG 0-1), adecuado estado funcional y analítico, y ser candidatos a quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina. El valor de zolbetuximab en otros escenarios, como adenocarcinoma de esófago, pacientes con deterioro general, y su administración en monoterapia o en combinación con otros esquemas de quimioterapia, aún no se conoce. En cuanto a poblaciones especiales no incluidas en los ensayos fase 3, su administración debe sopesar siempre los riesgos y beneficios, consensuándose con el equipo médico y el paciente. Esto cobra especial relevancia en pacientes con condiciones médicas significativas o recientes, como uso de inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o radioterapia, obstrucción gástrica parcial o completa, hemorragias gástricas activas, vómitos persistentes o recurrentes, y enfermedades infecciosas como infección activa por el VIH o hepatitis B/C. Asimismo, deben considerarse con cautela aquellos con enfermedad cardiovascular significativa, insuficiencias orgánicas crónicas severas o procesos metastásicos en el sistema nervioso central. Zolbetuximab no debe administrarse en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ya que se desconoce su efecto en estas poblaciones. Además, no existe evidencia que avale su uso tras tratamientos sistémicos previos en enfermedad avanzada, salvo en escenarios en los que se haya completado un tratamiento neoadyuvante o adyuvante al menos 6 meses antes.

Por otra parte, los análisis de subgrupos de los ensayos SPOTLIGHT y GLOW no identificaron poblaciones en las que zolbetuximab asociado a quimioterapia mostrara un detrimento frente a placebo y quimioterapia. Aunque algunos subgrupos, como la población no asiática y los pacientes con cánceres de UGE, presentaron HR menos favorables, estos resultados deben interpretarse con precaución debido a la naturaleza exploratoria de estos análisis. En conjunto, los hallazgos en los análisis de subgrupos refuerzan la utilidad global de zolbetuximab como tratamiento en una población seleccionada por la expresión de CLDN18.2, independientemente de las características clínicas y basales individuales.

Los eventos adversos más relevantes específicamente atribuibles a zolbetuximab, particularmente las náuseas y vómitos, impactaron en la tolerancia y la adherencia al tratamiento, así como en la calidad de vida. Estos eventos fueron más frecuentes durante el primer ciclo y se asociaron con la velocidad de infusión del fármaco, disminuyendo en intensidad y frecuencia en ciclos posteriores. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes experimentaron náuseas y dos tercios presentaron vómitos en ambos ensayos fase 3, SPOTLIGHT y GLOW [17,18]. En algunos casos, estos eventos llevaron a la interrupción de la infusión o ajustes en la velocidad de administración, con tasas de discontinuación del tratamiento atribuibles a estos eventos, superiores en el brazo de zolbetuximab en comparación con placebo. De acuerdo al Expert Care for Rare Adult Solid Cancers (por sus siglas en inglés, EURACAN) se ha considerado que se debe evaluar formalmente el impacto de náuseas y vómitos en la calidad de vida de los pacientes puesto que hasta la fecha no se han presentado datos robustos.

Para prevenir y manejar estos eventos adversos, se recomienda una profilaxis antiemética antes de cada infusión de zolbetuximab con antagonistas de los receptores NK-1 y 5-HT3 (con precaución en pacientes que padezcan o puedan desarrollar prolongación del intervalo QTc). Asimismo, se debe considerar el empleo de corticosteroides sistémicos según las guías de tratamiento locales, especialmente antes de la primera perfusión de zolbetuximab. En casos de aparición de náuseas o vómitos durante la infusión, se debe considerar la reducción de la velocidad de infusión hasta un 50%, o una interrupción temporal (30-60 minutos) seguida de una reanudación lenta si los síntomas mejoran.

Durante y después de la infusión de zolbetuximab, los pacientes deberían ser monitorizados y tratados siguiendo el abordaje estándar incluyendo antieméticos o reposición de líquidos intravenosos en casos indicados clínicamente. Estudios preclínicos en hurones proporcionaron evidencia adicional sobre la fisiopatología y el manejo de estos eventos adversos [29]. Estos estudios confirmaron la hipótesis de que la administración de zolbetuximab, el sitio principal en el que causa daño es en la mucosa gástrica y por consiguiente, provoca emesis. El antiemético fosaprepitant demostró que tiene potencial de mitigar casi completamente la emesis. La dexametasona también mostró una tendencia a aliviar el daño tisular gástrico. Estos datos sugieren que los antieméticos pueden ayudar a mitigar los eventos adversos gastrointestinales observados con zolbetuximab en la práctica clínica. Si bien, no se ha demostrado un efecto claro de éstos, ya que, los signos clínicos y la histopatología de los EAs gastrointestinales son muy diferentes en cada paciente. Por lo que, se necesita más investigación para confirmar los beneficios clínicos de los antieméticos en los pacientes tratados con zolbetuximab. En conclusión, el manejo proactivo de las náuseas y vómitos mediante profilaxis antiemética, ajustes en la infusión y una monitorización estrecha durante y después de la administración de zolbetuximab, es clave para maximizar la tolerancia al tratamiento y minimizar los eventos adversos graves y las interrupciones o suspensiones del fármaco.

Conclusión

La indicación autorizada de zolbetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está destinada al tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo, avanzado, irresecable o metastásico, cuyos tumores presenten expresión positiva de CLDN18.2 (tinción de membrana de moderada a intensa en al menos el 75% de las células tumorales).

Los resultados de eficacia que sustentan la indicación autorizada de zolbetuximab provienen de los ensayos pivotaes fase 3 SPOTLIGHT y GLOW, los cuales demostraron una mejoría estadísticamente significativa tanto en SLP (objetivo primario) como en SG (uno de los objetivos secundarios) al combinar zolbetuximab con quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola. En el ensayo SPOTLIGHT, la SLP fue de 10,6 meses con zolbetuximab frente a 8,7 meses en el brazo control (HR: 0,75; IC 95%: 0,60-0,94), y la SG fue de 18,2 meses en el brazo de zolbetuximab frente a 15,6 meses en el brazo control (HR: 0,75; IC 95%: 0,60-0,94). En el ensayo GLOW, la SLP fue de 8,2 meses con zolbetuximab frente a 6,8 meses en el brazo control (HR: 0,69; IC 95%: 0,55-0,87), y la SG fue de 14,4 meses en el brazo de zolbetuximab frente a 12,2 meses en el brazo control (HR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,97).

En términos de seguridad, los eventos adversos más frecuentes en el brazo de zolbetuximab fueron náuseas y vómitos, predominantemente durante el primer ciclo, pero manejables con profilaxis antiemética, ajustes en la infusión y monitorización estrecha. Estos EAs se consideran aceptables en el contexto del cáncer gástrico avanzado o de la UGE.

Zolbetuximab se presenta como una opción de tratamiento en adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 negativo, con expresión de CLDN18.2, siendo ésta una población que cuenta con alternativas limitadas y que representa casi el 40% de este tipo de tumores. Además, es una opción preferente de tratamiento en una subpoblación específica: pacientes HER-2 negativo, con expresión de CLDN18.2 y con baja o nula expresión de PD-L1. Sin embargo, se necesitan más datos para definir su papel en otra subpoblación: pacientes HER-2 negativo, con expresión de CLDN18.2 con alta expresión de PD-L1 (CPS ≥ 5 ó CPS ≥ 10), que representan el 13-22 % de todos los pacientes con este tipo de cáncer. Para estos pacientes, aunque zolbetuximab puede ser una opción de tratamiento, también están autorizados los inhibidores de punto de control inmunitario, siendo los ICIs de elección tislelizumab y nivolumab para tumores que expresan PD-L1 con una puntuación CPS ≥ 5 y el ICI pembrolizumab para tumores que expresan PD-L1 con una puntuación CPS ≥ 10 . Para estos pacientes, la elección del fármaco empleado no puede ser determinada de una manera uniforme debido a la ausencia de comparaciones directas e indirectas entre zolbetuximab y los inhibidores de puntos de control inmunitario. Por tanto, en este escenario, para seleccionar el régimen farmacológico más adecuado para cada paciente

se tendrán en cuenta factores individuales, el grado de expresión de PD-L1 y CLDN18.2, el perfil de eventos adversos de cada fármaco, así como el juicio clínico.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Paula Jiménez Fonseca. Sección de Tumores Digestivos y Endocrinos. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Figura A3. Supervivencia libre de progresión (ensayo SPOTLIGHT) [17].

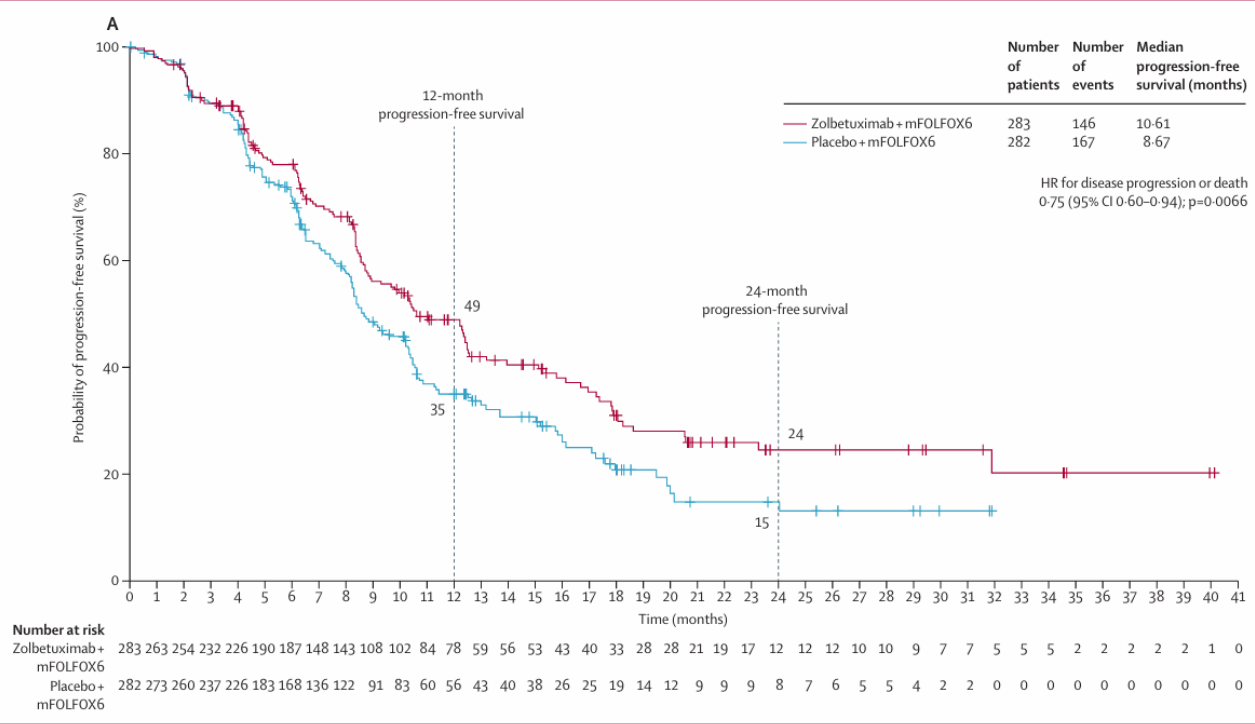


Figura A4. Supervivencia global (ensayo SPOTLIGHT) [17].

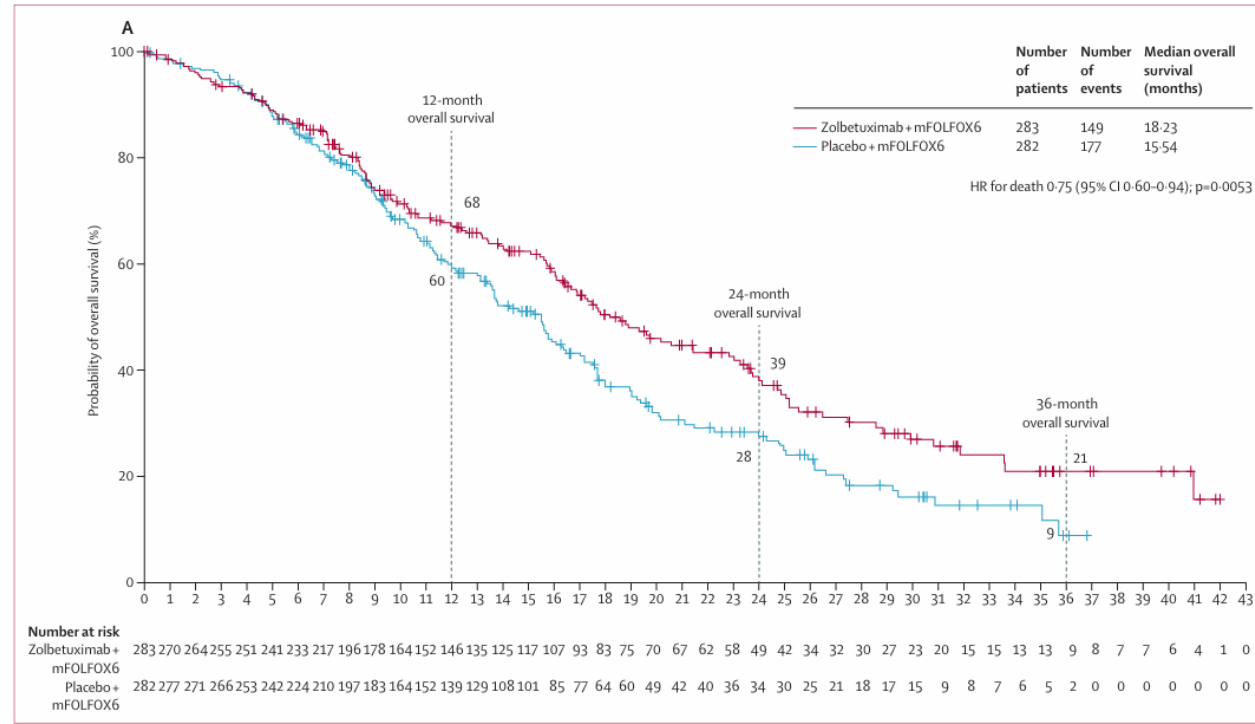


Figura A5. Análisis de subgrupos para supervivencia libre de progresión (ensayo SPOTLIGHT) [17].

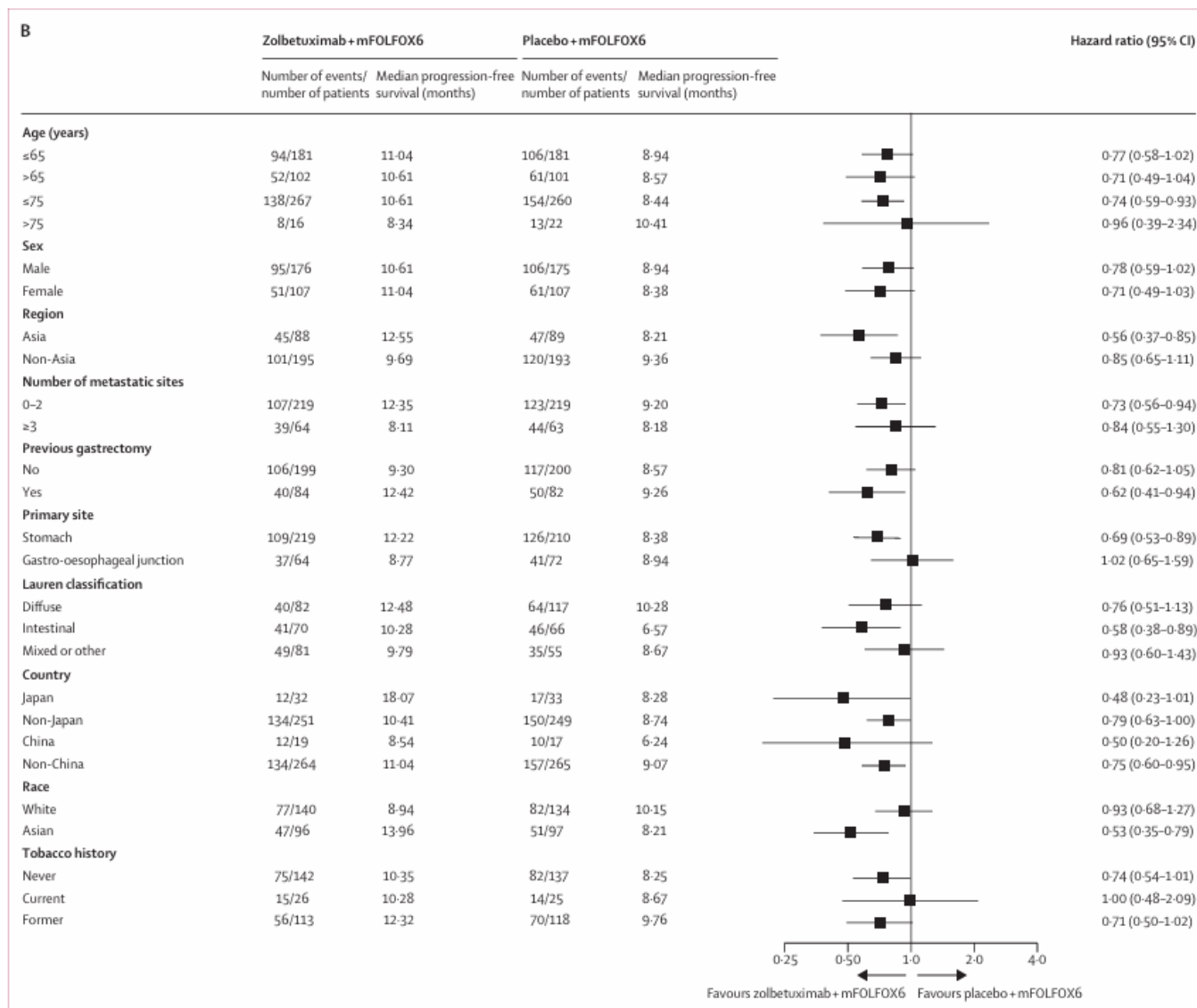


Figura A6. Análisis de subgrupos para supervivencia global (ensayo SPOTLIGHT) [17].

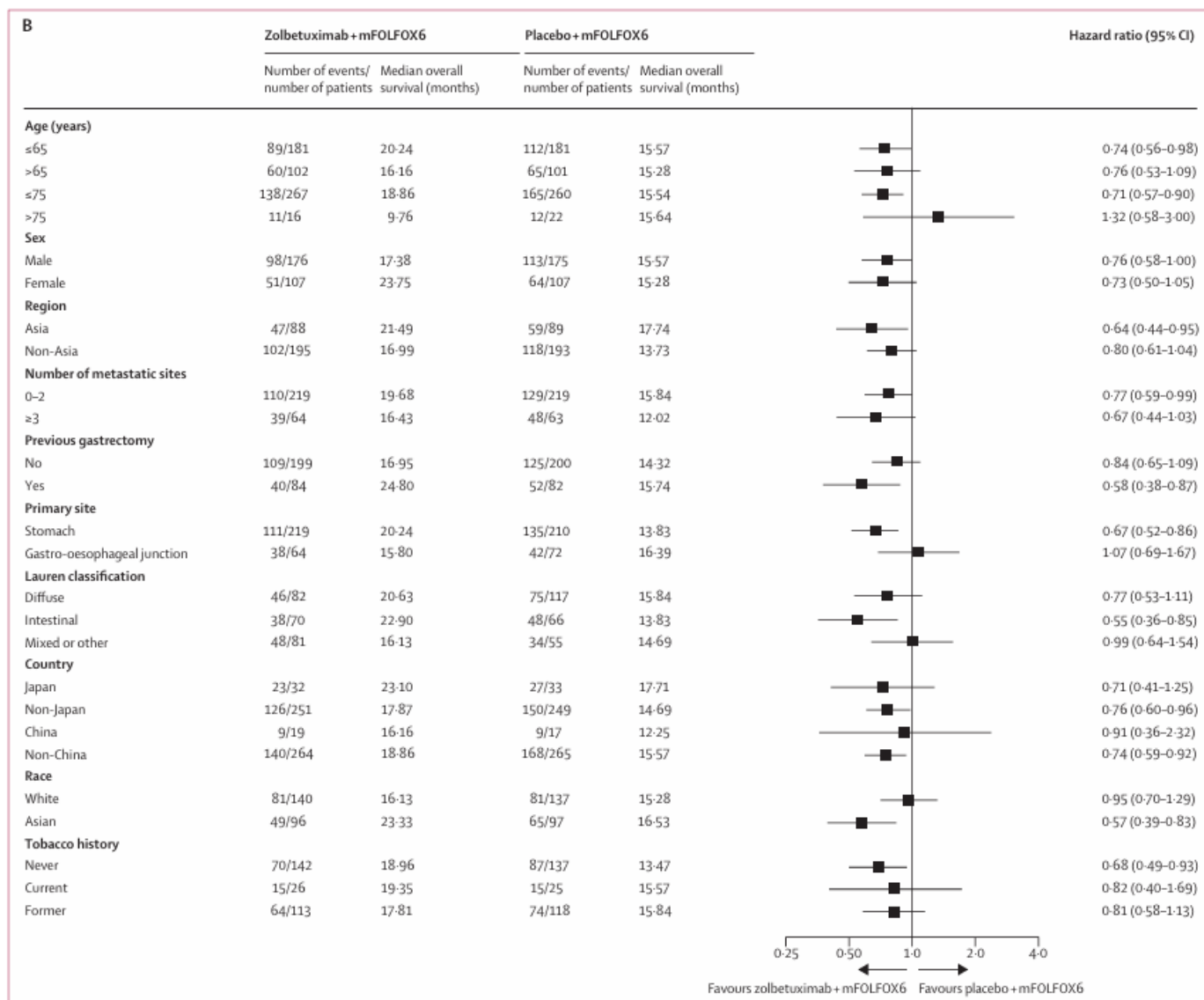


Figura A7. Supervivencia libre de progresión (ensayo GLOW) [18].

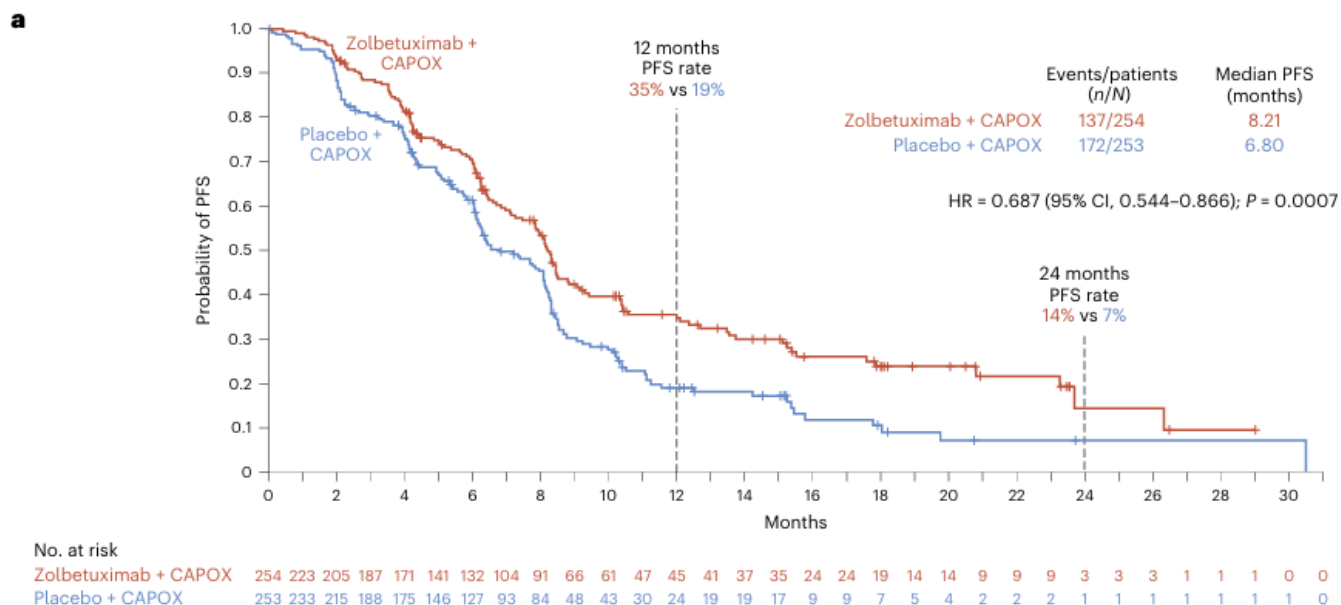


Figura A8. Supervivencia global (ensayo GLOW) [18].

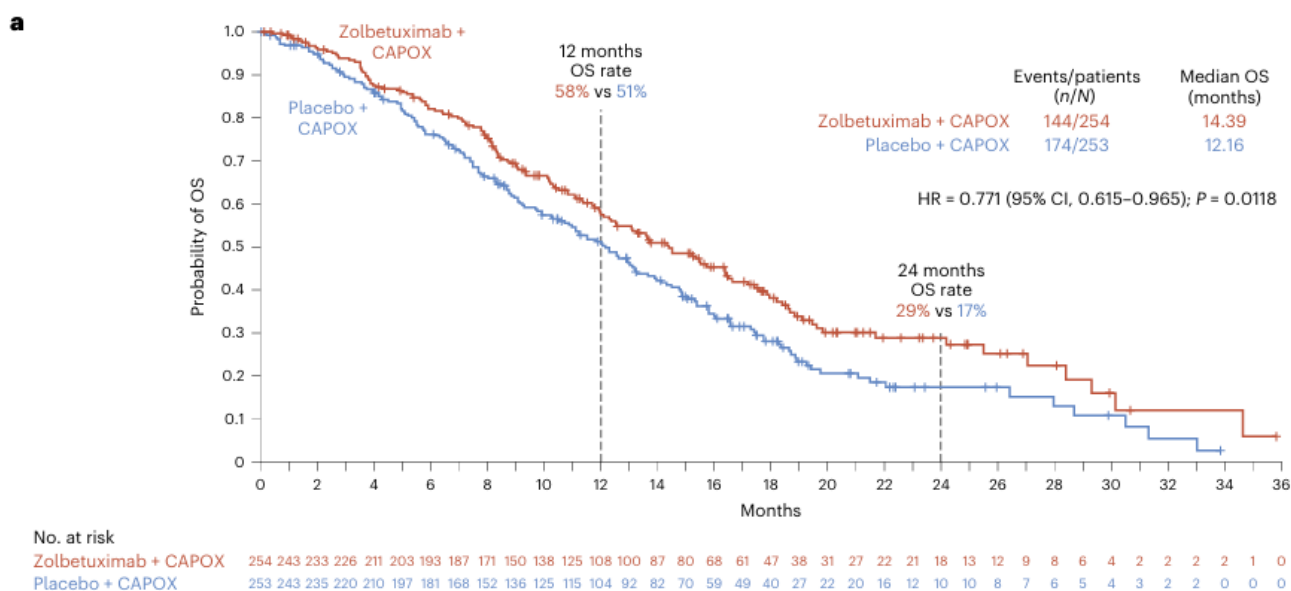


Figura A9. Análisis de subgrupos para supervivencia libre de progresión (ensayo GLOW) [18].

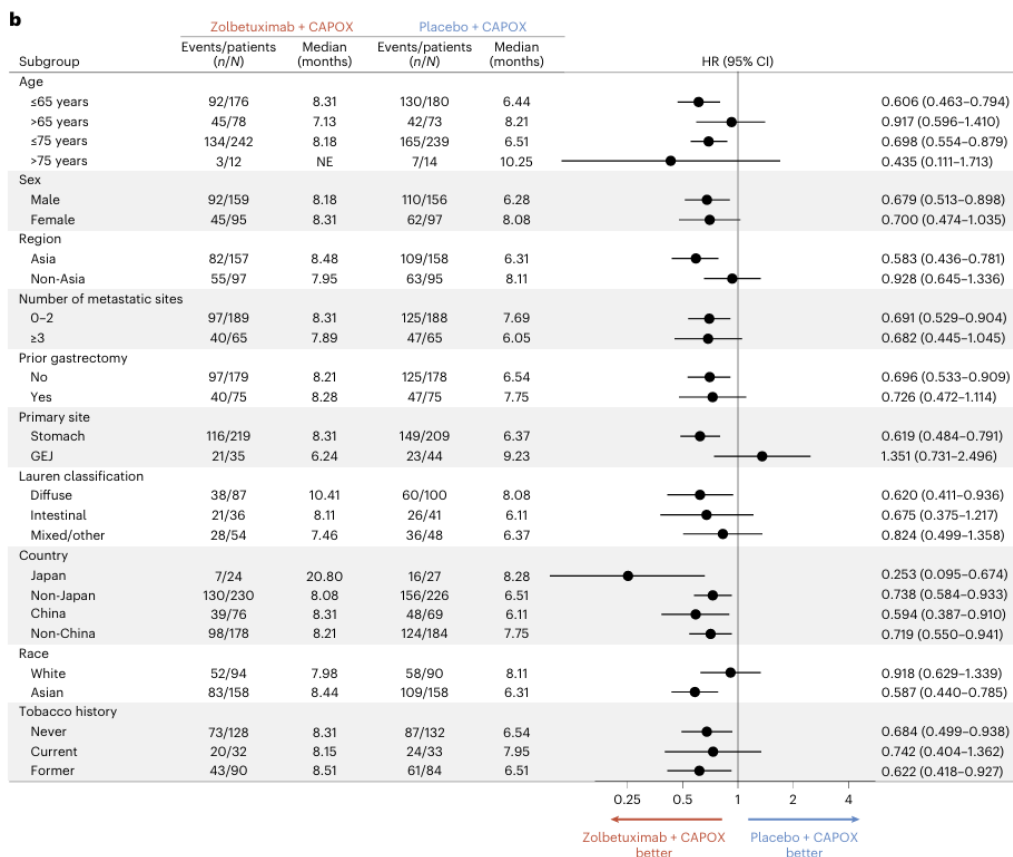


Figura A10. Análisis de subgrupos para supervivencia global (ensayo GLOW) [18].

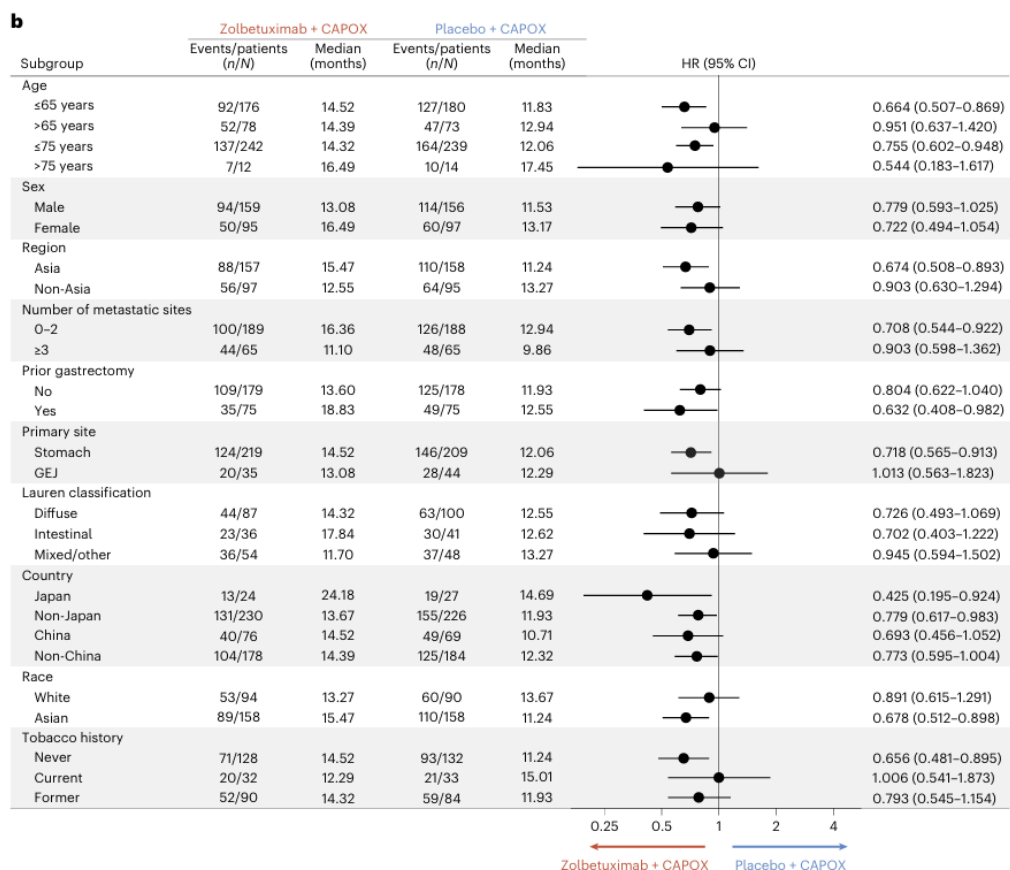


Figura A11. Score ESMO-MCBS para zolbetuximab en ensayo SPOTLIGHT y GLOW (elaboración propia) [22,23].

ESMO-MCBS

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1

EVALUATION FORM 2A

For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of OS

If median OS with the standard treatment >12 months ≤24 months

GRADE 4

HR ≤0.70 AND gain ≥5 months

Increase in 3 year survival alone ≥10%

GRADE 3

HR ≤0.70 AND gain ≥3-<5 months

GRADE 2

HR ≤0.70 AND gain ≥1.5-<3 months

HR >0.70-0.75 AND gain ≥1.5 months

GRADE 1

HR > 0.75 OR gain <1.5 months

Adjustments

01. Upgrade 1 level if improved QoL and/or less grade 3-4 toxicities impacting daily well-being are shown

02. If there is a long term plateau in the survival curve, and OS advantage continues to be observed at 5 years, also score according to form 1 (treatments with curative potential) and present both scores i.e. A/4.

Final adjusted magnitude of clinical benefit grade

5

4

3

2

1

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

Trial Name		Score (after adjustments)	
SPOTLIGHT			
PFS Control	8.7 months	Preliminary non-curative score	4
PFS Gain	1.9 months	Non-curative score	4
PFS HR	0.75 (0.60 - 0.94) p=0.0066	Issue date	07.11.2024
OS Control	15.5 months		
OS Gain	2.7 months. 12% at 3 years with only 3.2% on follow-up at the experimental arm		
OS HR	0.75 (0.60 - 0.94) p=0.0053 (interim OS analysis, met the prespecified threshold of 0.0135)		
QoL Comment	Reviewed, but not qualified for an ESMO-MCBS credit		

Trial Name		Score (after adjustments)	
GLOW			
PFS Control	6.80 months	Preliminary non-curative score	2
PFS Gain	1.41 months	Non-curative score	2
PFS HR	0.687 (0.544-0.866) P =0.0007	Issue date	12.09.2024
OS Control	12.16 months		
OS Gain	2.23 months		
OS HR	0.771 (0.615-0.965) P = 0.0118. Interim analysis (OS data maturity 62.7%)		
QoL Comment	No QoL benefit		

| AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

24 / 29

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Zolbetuximab + Quimioterapia (QT)	Quimioterapia (QT)
Indicación aprobada en FT	Zolbetuximab, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores son positivos para CLDN18.2	La quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o UGE, HER-2-negativo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.
Presentación	Zolbetuximab 100 y 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Oxaliplatino se presenta en viales para solución para infusión de 50 mg (10 mL), 100 mg (20 mL), y, según el fabricante, también en presentaciones de 150 mg y 200 mg. 5-FU se presenta en viales para solución para infusión de 500 mg (10 mL), 1 g (20 mL) y 2,5 g (50 mL) Capecitabina se presenta en comprimidos de 150, 300 y 500 mg
Posología	La dosis recomendada de zolbetuximab en adultos es una dosis de carga única de 800 mg/m ² por vía intravenosa (i.v) seguida de una dosis de mantenimiento de 600 mg/m ² i.v cada 3 semanas ó 400 mg/m ² i.v cada 2 semanas.	<i>mFOLFOX6</i> : Oxaliplatino 85 mg/m ² i.v (día 1) + leucovorina 200–400 mg/m ² i.v (día 1) + 5-FU bolo 200–400 mg/m ² i.v (día 1) + 5-FU 2400 mg/m ² i.v en infusión continua 46 h cada 2 semanas <i>CAPOX</i> : Oxaliplatino 130 mg/m ² i.v (día 1) + capecitabina 1000 mg/m ² /12 h v.o. (días 1–14), cada 3 semanas
Efectos adversos	Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, disminución del apetito, anemia, diarrea, neutropenia	Muy frecuentes: Náuseas, anemia, diarrea, disminución del apetito, vómitos, neutropenia
Conveniencia*	Zolbetuximab, administración intravenosa en un mínimo de 2 horas	QT, administración intravenosa según ficha técnica
Utilización de recursos	Administración hospitalaria: el tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el manejo del cáncer	

Tabla A2-A. Eficacia de zolbetuximab y quimioterapia (mFOLFOX6) comparados con placebo y quimioterapia (mFOLFOX6), datos del ensayo de fase 3 SPOTLIGHT [17].

Variable evaluada en el estudio	ZOLBETUXIMAB + mFOLFOX6 (SPOTLIGHT) N=283	Placebo + mFOLFOX6 N=282	HR (IC 95%)	p
Supervivencia libre de progresión Objetivo primario	10,6 meses (Nº eventos: 146)	8,7 meses (Nº eventos: 167)	0,75 (0,60-0,94)	0,0066
Supervivencia libre de progresión a 1 año	49%	35%		
Supervivencia libre de progresión a 2 años	24%	15%		
Supervivencia global Objetivo secundario	18,2 meses (Nº eventos: 149)	15,6 meses (Nº eventos: 177)	0,75 (0,60-0,94)	0,0053
Supervivencia global a 2 años	39%	28%	Diferencias: 11%	
Supervivencia global a 3 años	21%	9%	Diferencias: 12%	

Tabla A2-B. Eficacia de zolbetuximab y quimioterapia (CAPOX) comparados con placebo y quimioterapia (CAPOX), datos del ensayo de fase 3 GLOW [18].

Variable evaluada en el estudio	ZOLBETUXIMAB + CAPOX (GLOW) N=254	Placebo + CAPOX N=253	HR (IC 95%)	p
Supervivencia libre de progresión Objetivo primario	8,2 meses (Nº eventos: 137)	6,8 meses (Nº eventos: 172)	0.69 (0.54–0.87)	0,0007
Supervivencia libre de progresión a 1 año	35%	19%		
Supervivencia libre de progresión a 2 años	14%	7%		
Supervivencia global Objetivo secundario	14, 4 meses (Nº eventos: 144)	12, 2 meses (Nº eventos: 174)		
Supervivencia global a 1 año	58%	51%	Diferencias: 7%	
Supervivencia global a 2 años	29%	17%	Diferencias: 12%	

Tabla A3. Eventos Adversos de zolbetuximab y quimioterapia frente a placebo y quimioterapia en los ensayos de fase 3 SPOTLIGHT y GLOW [17,18].

Evento Adverso	ZOLBETUXIMAB + mFOLFOX6 (SPOTLIGHT)		Placebo + mFOLFOX6 (SPOTLIGHT)		ZOLBETUXIMAB + CAPOX (GLOW)		Placebo + CAPOX (GLOW)	
	Todos %	Grado ≥3 %	Todos %	Grado ≥3 %	Todos %	Grado ≥3 %	Todos %	Grado ≥3 %
Náuseas	82	16	61	6	68	9	50	2
Vómitos	67	16	36	6	66	12	31	4
Descenso de apetito	47	6	33	3	41	7	34	2
Diarrea	39	4	44	3	31	6	34	7
Neuropatía periférica	38	4	42	5	22	0,4	22	2
Neutropenia	37	28	34	23	20	7	14	3
Anemia	36	9	37	9	35	11	36	11
Fatiga	28	6	33	5	13	3	17	4
Dolor abdominal	24	4	29	2	16	0,4	22	2
Mucositis	21	3	21	1	--	--	--	--

Referencias

1. Global cancer observatory. GLOBOCAN 2022. Available: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed February 2024. 2022. n.d.
2. Las cifras del cáncer en España 2024, SEOM. Available: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras> n.d.
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022;33:1005–20. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
4. Aurello P, Petrucciani N, Antolino L, Giulitti D, D'Angelo F, Ramacciato G. Follow-up after curative resection for gastric cancer: Is it time to tailor it? *World J Gastroenterol* 2017;23:3379. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i19.3379>.
5. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, Curado M-P, Franceschi S, Montgomery E, et al: Gastric carcinoma. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND (eds), IARC Press: Lyon, 2010, pg 48-58. n.d.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
7. Nomograma pronóstico para cáncer gástrico avanzado, AGAMENON. Available: <https://www.prognostictools.es/clinical-calculators/agamenon> n.d.
8. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez ML, Viudez A, Hernández R, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: a multicenter prospective study in the era of trastuzumab. *Br J Cancer* 2017;116:1526–35. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.122>.
9. Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). *Clinical and Translational Oncology* 2024;26:2826–40. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03600-7>.
10. Arias-Martínez A, Martínez de Castro E, Gallego J, Arrazubi V, Custodio A, Fernández Montes A, et al. Is there a preferred platinum and fluoropyrimidine regimen for advanced HER2-negative esophagogastric adenocarcinoma? Insights from 1293 patients in AGAMENON–SEOM registry. *Clinical and Translational Oncology* 2024;26:1674–86. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03388-6>.
11. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2023;402:2197–208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02033-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02033-0).
12. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;398:27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2).
13. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2024:e078876. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078876>.
14. Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:1181–95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00515-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00515-6).
15. Zaanan A, Bouche O, de la Fouchardiere C, Samalin-Scalzi E, Le Malicot K, Pernot S, et al. 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD. *Ann Oncol* 2023, Volume 34, S1318, LBA77. n.d.
16. Zaanan A, Samalin E, Aparicio T, Bouche O, Laurent-Puig P, Manfredi S, et al. Phase III randomized trial comparing 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in first-line advanced gastric cancer chemotherapy (GASTFOX study). *Digestive and Liver Disease* 2018;50:408–10. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.01.119>.
17. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2023;401:1655–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00620-7).

18. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023;29:2133–41. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02465-7>.
19. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2021;32:609–19. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005>.
20. Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, Zvirbule Z, Lordick F, Koeberle D, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Annals of Oncology* 2019;30:1487–95. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz199>.
21. Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klempner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2024;391:1159–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2409512>.
22. ESMO-MCBS: zolbetuximab, SPOTLIGHT. Available: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-467-1>. Accessed December 2024. n.d.
23. ESMO-MCBS: zolbetuximab, GLOW. Available: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-456-1>. Accessed December 2024. n.d.
24. Pellino A, Brignola S, Riello E, Niero M, Murgioni S, Guido M, et al. Association of CLDN18 Protein Expression with Clinicopathological Features and Prognosis in Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas. *J Pers Med* 2021;11:1095. <https://doi.org/10.3390/jpm11111095>.
25. Kubota Y, Kawazoe A, Mishima S, Nakamura Y, Kotani D, Kuboki Y, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *ESMO Open* 2023;8:100762. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100762>.
26. Angerilli V, Ghelardi F, Nappo F, Grillo F, Parente P, Lonardi S, et al. Claudin-18.2 testing and its impact in the therapeutic management of patients with gastric and gastroesophageal adenocarcinomas: A literature review with expert opinion. *Pathol Res Pract* 2024;254:155145. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155145>.
27. Okazaki U, et al. Clinical implementation of simultaneous multiple biomarkers testing for metastatic or recurrent gastroesophageal adenocarcinoma: a single-institutional experience. *ESMO* 2023. Available: [https://www.esmogastro.org/article/S2949-8198\(24\)00047-5/fulltext](https://www.esmogastro.org/article/S2949-8198(24)00047-5/fulltext) Accessed December 2024. n.d.
28. NCT03505320, ensayo de fase 2 ILUSTRO. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03505320>. Accessed December 2024. n.d.
29. Kinugasa F, Kajikawa S, Weng J, Ugawa T, Fushiki H, Yamanaka Y, et al. Effect of antiemetics on zolbetuximab-induced gastric injury and emesis in ferrets. *J Pharmacol Sci* 2024;156:161–70. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2024.08.005>.