

1. **TÍTULO:** Zolbetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico HER2 negativo y Claudina 18.2 positivo.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

- a. Nombre del fármaco: Zolbetuximab (Vyloy®)
- b. Indicación: Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2 negativo y Claudina 18.2 positivo, en primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina.
- c. Dosificación: Dosis de carga 800mg/m², seguido de 600mg/m² cada 3 semanas o 400mg/m² cada 2 semanas.
- d. Biomarcador: Claudina 18.2 tinción moderada o intensa (2+/3+) en ≥ 75% de células tumorales.
- e. Aprobación EMA: en septiembre de 2024, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, en primera línea de tratamiento de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica localmente avanzado irresecable o metastásico HER2 negativo y Claudina 18.2 positivo.
Calificado por la escala de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO-MCBS) v.1.1 de 2.
Aprobación por FDA en octubre de 2024.

3. **FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME:** junio 2026

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el quinto tumor en incidencia en el mundo y la cuarta causa de muerte por cáncer. En España la incidencia estimada para el año 2026 es de 7.595 nuevos casos; y fueron 4.747 los fallecimientos por cáncer gástrico en 2024. Con frecuencia estos datos no incluyen a los tumores de la unión esófago-gástrica (UEG), a menudo registrados como tumores de esófago. El adenocarcinoma es la histología más frecuente de cáncer gástrico y de la UEG (más del 90% de las neoplasias gástricas). De forma global, la incidencia de tumores distales está en descenso, sin embargo, están aumentando los tumores proximales y de la UEG¹⁻².

El pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma gástrico es pobre, con una supervivencia global a 5 años del 25%, siendo todavía menor en aquellos pacientes con enfermedad avanzada (4-6% a 5 años)³. La mayoría de los pacientes tendrán al debut tumores localmente avanzados o metastásicos y, cuando se puede realizar un tratamiento local, muchos de ellos tendrán una recidiva irsecable o a distancia; por lo que, de forma global, se estima que el 70-75% de los diagnósticos de adenocarcinoma gástrico tendrán enfermedad metastásica en algún momento de su evolución (como debut o recaída)².

El tratamiento estándar en primera línea de enfermedad localmente avanzada irsecable o metastásica lo constituyen los dobletes de quimioterapia (QT) basada en fluoropirimidina y platino (preferentemente oxaliplatino), alcanzando medianas de supervivencia inferiores al año. Sin embargo, la determinación de biomarcadores ha permitido la incorporación de terapia dirigida mejorando los resultados^{2,4}. De esta manera, en los tumores HER2 positivos, que representan el 15% de los casos, se utiliza trastuzumab en combinación con QT (por primera vez se superó el año en mediana de supervivencia) y, en aquellos tumores que co-expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) se podría añadir pembrolizumab en base a los resultados del estudio Keynote-811⁵. En los tumores HER2 negativos y que expresan PD-L1 añadir inmunoterapia a la QT mejora notablemente los resultados. En tumores HER2 negativos y PD-L1 CPS ≥ 5 , añadir nivolumab⁶ a QT incrementa la supervivencia global (SG) con mediana de SG (mSG) de 14,4 meses frente a 11,1 meses con QT (HR 0,71; IC 98,4% 0,59-0,86; $p < 0,0001$). En esta misma población, HER2 negativo PD-L1 positivo (TAP $\geq 5\%$), tislelizumab⁷ con QT incrementa mSG frente a QT (17,2 frente a 12,6 meses; HR 0,74; IC 95%: 0,59-0,94; $p = 0,006$). Por su parte, pembrolizumab⁸ en combinación con QT y en población HER2 negativo y PD-L1 CPS ≥ 1

muestra eficacia en SG (13 frente 11,4 meses; HR: 0,74; IC 95%: 0,65-0,84; $p < 0,0001$). Finalmente, en los tumores sin biomarcadores, añadir docetaxel a QT basada en fluoropirimidina y platino, mejora los parámetros de eficacia a costa de una mayor toxicidad y podría considerarse en población seleccionada^{2,4}.

Las guías de práctica clínica recomiendan la determinación rutinaria de HER2, estado de *mismatch repair* -MMR- (inmunohistoquímica de las proteínas del sistema MMR) o inestabilidad de microsatélites, PD-L1 (mediante CPS o TAP) y Claudina 18.2⁹. Claudina 18.2 es una proteína de unión estrecha que se expresa de manera selectiva en la mucosa gástrica y, además, se mantiene y se expone durante la transformación maligna. Emerge como un biomarcador predictivo de respuesta a terapia anti-Claudina 18.2, siendo zolbetuximab el primer fármaco que demuestra eficacia en esta población de pacientes con tumores positivos para Claudina 18.2¹⁰.

El fármaco objeto de esta revisión, zolbetuximab (Vyloy®), es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano IgG1) dirigido contra la molécula de unión estrecha Claudina 18.2. Su mecanismo de acción se basa en citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC, por sus siglas en inglés) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). Además, se ha observado que el uso de citotóxicos aumenta la expresión de Claudina 18.2 en células tumorales mejorando las actividades ADCC y CDC inducidas por zolbetuximab¹¹.

5. EFICACIA

La eficacia de zolbetuximab se evaluó en dos ensayos clínicos fase 3, SPOTLIGHT¹² y GLOW¹³, y en el análisis combinado de ambos¹⁴.

El **estudio SPOTLIGHT**¹² es un ensayo clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico (215 centros de 20 países de todo el mundo). Incluyó pacientes con adenocarcinoma gástrico o de UEG localmente avanzado irresecable o metastásico, con enfermedad evaluable radiológicamente, HER2 negativos y Claudina 18.2 positivo (definido como tinción moderada o intensa (2+/3+) en $\geq 75\%$ de células tumorales), que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad avanzada, ECOG PS 0-1.

Los pacientes se aleatorizaban (1:1) a recibir zolbetuximab (800mg/m² dosis de carga, seguido de 600mg/m² cada 3 semanas) o placebo intravenoso (iv), en ambos casos en combinación con QT, mFOLFOX6 cada 2 semanas. A partir de las 12 dosis de

mFOLFOX6, los pacientes podían continuar sin oxaliplatino. Se recomendó profilaxis antiemética con inhibidores NK-1 y antagonistas de receptor 5-HT3 y, se debía evitar o minimizar el uso de corticoides dado que no se conocía el impacto de estos sobre la eficacia de zolbetuximab. Los pacientes se estratificaron por región (Asia vs no Asia), número de órganos con metástasis (0-2 vs ≥ 3) y gastrectomía previa (sí vs no).

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por criterios RECIST v1.1 por revisión central independiente. Como objetivo secundario principal se incluyó la SG y como otros objetivos secundarios incluyeron tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DR), calidad de vida, seguridad o tolerabilidad de zolbetuximab.

Entre junio de 2018 y abril de 2022 se seleccionaron 2403 pacientes con resultados válidos para Claudina 18.2, de los cuales 922 (38%) cumplían el criterio de positividad. Finalmente, se incluyeron 565 pacientes en el estudio (383 en el brazo de zolbetuximab y 282 en el brazo de placebo). Las características de los pacientes estaban bien balanceadas, excepto una mayor proporción de tumores de histología difusa en el brazo de placebo (29% vs 41%). La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (20-86), el 62% hombres, el 76% tenían tumores localizados en el estómago y el 31% eran asiáticos. El 22,5% presentaban metástasis en ≥ 3 órganos y el 30% tenían gastrectomía previa.

Con una mediana de seguimiento de 12,94 y 12,65 meses para las ramas de zolbetuximab y placebo, respectivamente, se demuestra una mediana de SLP superior para los pacientes tratados con zolbetuximab (10,6 meses frente a 8,7 meses; HR 0,75; IC95% 0,6-0,94; $p=0,0066$). La tasa de SLP a 12 meses fue del 49% frente al 35% y, a los 24 meses, de 24% frente al 15%, superiores en la rama de zolbetuximab (figura 1).

Con una mediana de seguimiento de 22,14 y 20,93 meses en los brazos de zolbetuximab y placebo, respectivamente, se observa una mediana de SG de 18,2 meses en el brazo de zolbetuximab frente a 15,6 meses en el de placebo (HR 0,75; IC95% 0,6-0,94; $p=0,0053$). La tasa de SG a 12 meses fue de 68% con zolbetuximab y del 60% con placebo, a los 24 meses fue del 39% con zolbetuximab y del 28% con placebo y a los 36 meses del 21% frente al 9% (figura 2).

Atendiendo a las respuestas, la TRO fue del 48,1% en el grupo tratado con zolbetuximab y del 47,5% en el de placebo. Mientras que la DR fue de 9 meses frente al 8,1 meses (zolbetuximab vs placebo).

En el análisis de calidad de vida incluido en el estudio añadir zolbetuximab a la QT no impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

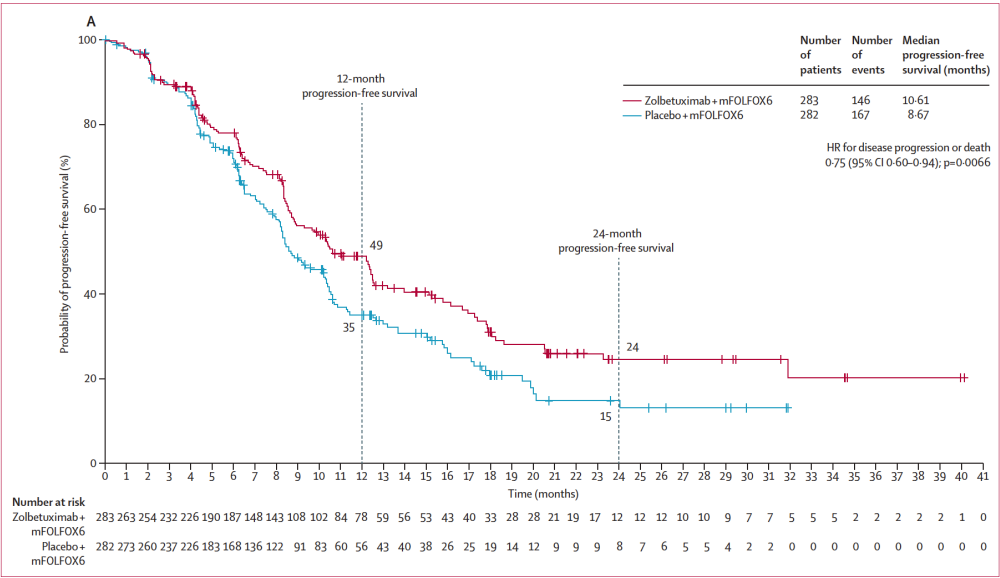


Figura 1: Supervivencia libre de progresión (SLP), estudio SPOTLIGHT¹².

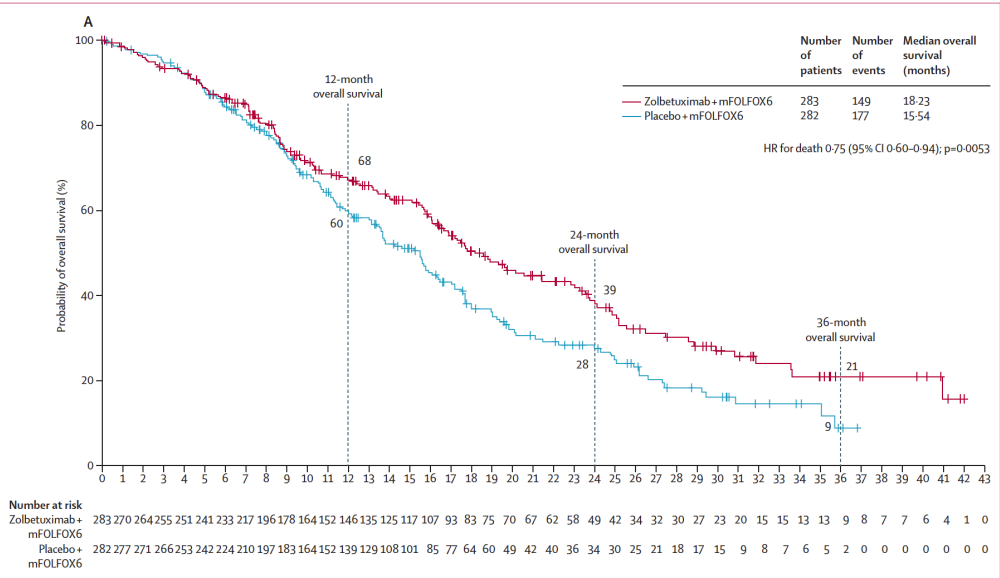


Figura 2: Supervivencia global (SG), estudio SPOTLIGHT¹².

El **estudio GLOW**¹³ es un ensayo clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico (166 centros de 18 países de todo el mundo). Los criterios de selección de pacientes fueron similares al estudio SPOTLIGHT. Los pacientes se aleatorizaban (1:1) a recibir zolbetuximab (800mg/m² dosis de carga, seguido de 600mg/m² cada 3 semanas) o placebo iv, en ambos casos en combinación con QT, CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas. A partir de los 8 ciclos los pacientes podían continuar sin oxaliplatino. Las recomendaciones de premedicación antiemética fueron similares al estudio SPOTLIGHT. Los criterios de estratificación fueron, también, los mismos.

Los objetivos del estudio fueron idénticos para ambos estudios, siendo la SLP el objetivo primario también en el estudio GLOW.

Entre noviembre de 2018 y febrero de 2022 se seleccionaron 2104 pacientes con resultados válidos para Claudina 18.2, de los cuales 808 (38,4%) cumplían el criterio de positividad. Finalmente, se incluyeron 507 pacientes en el estudio (254 en el brazo de zolbetuximab y 253 en el brazo de placebo). Las características de los pacientes estaban bien balanceadas. La mediana de edad de los pacientes fue de 60 años (21-83), el 62% hombres, el 84% tenían tumores localizados en el estómago y el 62% eran asiáticos. El 25,6% presentaban metástasis en ≥ 3 órganos y el 30% tenían gastrectomía previa.

La mediana de SLP fue de 8,21 meses con zolbetuximab y 6,8 meses con placebo (HR 0,69; IC 95% 0,55-0,87; p=0,0007). La tasa de SLP a 12 meses fue de 35% frente al 19% y, a los 24 meses, de 14% frente a 7%, en los grupos de zolbetuximab y placebo, respectivamente (figura 3).

La mediana de SG fue de 14,4 meses con zolbetuximab y 12,2 meses con placebo (HR 0,77; IC 95% 0,62-0,97; p=0,0118). La tasa de SG a 12 y a 24 meses fueron de 58% y 29% con zolbetuximab y de 51% y 17% con placebo (figura 4).

La TRO fue del 42,5% en el grupo de zolbetuximab y de 39,1% en el de placebo y la mediana de DR de 6,3 y 6,1 meses, respectivamente.

El análisis de calidad de vida es consistente con lo reportado en el estudio SPOTLIGHT confirmando que zolbetuximab no afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes.

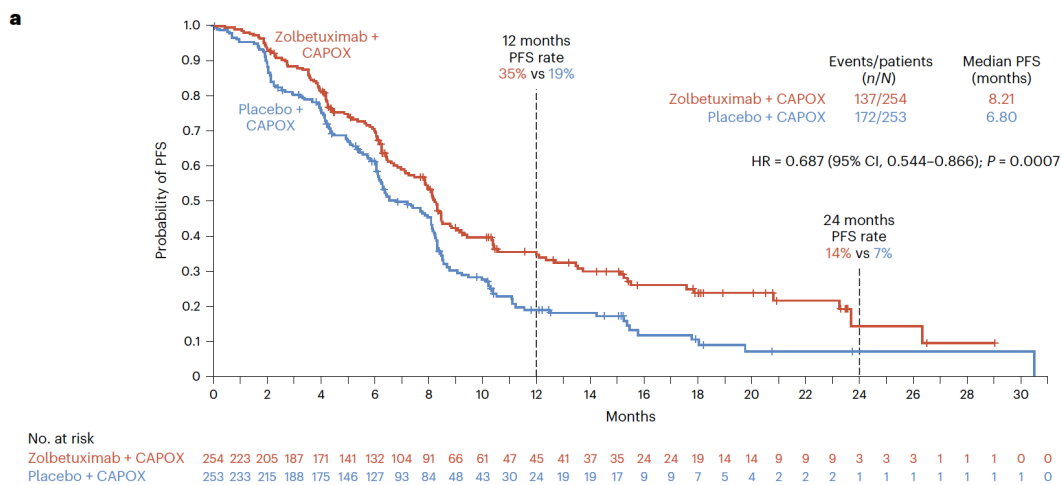


Figura 3: Supervivencia libre de progresión (SLP), estudio GLOW¹³.

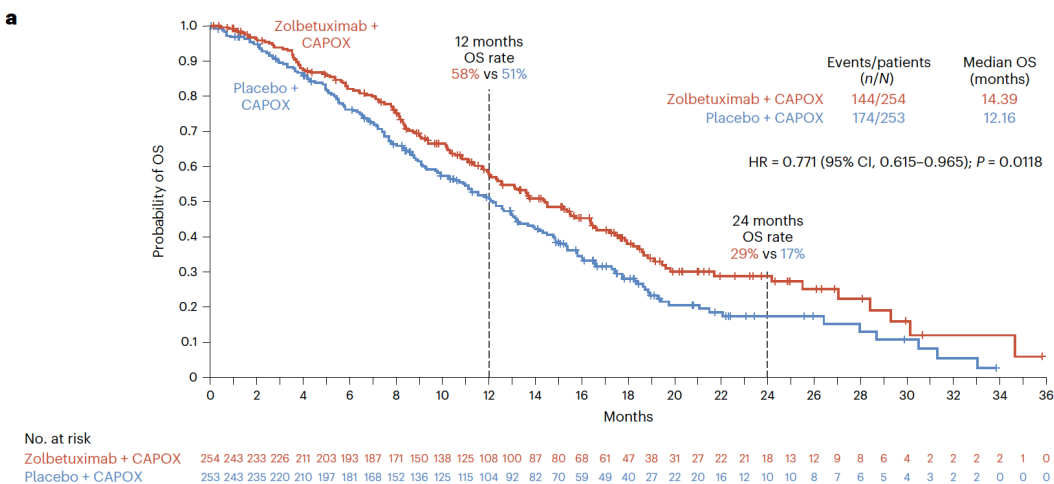


Figura 4: Supervivencia global (SG), estudio GLOW¹³.

El **análisis combinado de ambos estudios**¹⁴ fue posible debido a que ambos estudios fueron diseñados de manera simultánea y homogénea, con criterios de selección de pacientes similares, factores de estratificación, intervención (zolbetuximab o placebo con misma dosificación en combinación con QT con oxaliplatino y fluoropirimidina) y características de los pacientes semejantes. Las características basales de los pacientes estuvieron equilibradas, salvo en la proporción de pacientes asiáticos (31% en SPOTLIGHT y 62% en GLOW).

Los parámetros de eficacia de este análisis muestran, para el objetivo primario, una mediana de SLP de 9,2 meses con zolbetuximab y QT frente a 8,2 meses con placebo y QT (HR 0,71; IC 95% 0,61-0,83). La mediana de SG fue de 16,4 meses con zolbetuximab y de 13,7 meses con placebo (HR 0,77; IC 95% 0,67-0,89).

El estudio SPOTLIGHT obtuvo inicialmente una valoración por la escala de beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS) de 4 (por incremento del 12% en la tasa de SG a 3 años -21% vs 9%), sin embargo, en una actualización posterior la puntuación es de 2. En el estudio GLOW la puntuación ESMO-MCBS es de 2¹⁵.

Ambos estudios, así como el análisis combinado de ambos, muestran beneficio estadísticamente significativo en SLP, objetivo primario, así como en SG a favor de añadir zolbetuximab a la QT, observando diferencias en la tasa de SLP y SG a largo plazo.

6. SEGURIDAD^{12,13}

Los pacientes incluidos en el análisis de seguridad fueron 279 de 283 pacientes incluidos en el brazo de zolbetuximab y, 278 de 282 pacientes del brazo de placebo en el estudio SPOTLIGHT; mientras que en el estudio GLOW los 254 pacientes incluidos en la rama de zolbetuximab y 249 de 253 pacientes de la rama de placebo fueron incluidos en el análisis de seguridad.

En el estudio SPOTLIGHT, la duración media del tratamiento con zolbetuximab fue de 260,6 días y 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. Resultados similares se observan en el estudio GLOW con una duración media del tratamiento con zolbetuximab de 195 días y el 78% (198 pacientes) tuvo una exposición acumulada superior a 6 semanas, siendo la exposición a CAPOX comparable entre ambos grupos de tratamiento. El principal motivo de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad en ambos grupos.

La incidencia de eventos adversos (EAs) fue superior al 99% y 98% en ambos brazos, en ambos estudios.

Los EAs grado 3 o superior se describen en el 87% de los pacientes tratados en el grupo de zolbetuximab y en el 78% de los pacientes del grupo de placebo, en el estudio SPOTLIGHT, siendo del 73% y del 70%, respectivamente, en el estudio GLOW. En el estudio en combinación con mFOLFOX6, en el brazo con zolbetuximab, un 38% de los pacientes tuvo que suspender algún fármaco debido a EAs, frente al 29% en el brazo de placebo. Además, un 20% y un 11%, respectivamente, tuvieron que interrumpir zolbetuximab o placebo. Por su parte, en el estudio en combinación con CAPOX, el 31% tuvo que suspender algún fármaco debido a EAs en el brazo de zolbetuximab, frente al 25% en el brazo de placebo, siendo un 20% y un 14%, respectivamente, los que tuvieron que interrumpir zolbetuximab o placebo.

Los EAs más frecuentes en el grupo de zolbetuximab fueron las náuseas (82% y 69% con zolbetuximab frente al 61% y 50% con placebo), los vómitos (67% y 66% con zolbetuximab frente al 36% y 31% con placebo) y la pérdida de apetito (47% y 41% con zolbetuximab y 33% y 34% con placebo). Los EAs grado 3 o superior más frecuentes fueron la neutropenia (28% frente a 23%), las náuseas (16% frente a 6%) y los vómitos (16% frente a 6%), en el estudio SPOTLIGHT. Mientras que en el estudio GLOW, los EAs grado 3 o superior más frecuentes fueron los vómitos (12% frente a 4%), la anemia (10,6% frente a 11,2%) y la neutropenia (10,2% frente a 9,6%). La incidencia de náuseas, vómitos y pérdida de apetito fue mayor durante el primer ciclo de tratamiento, disminuyendo progresivamente en los ciclos posteriores.

Las muertes relacionadas con el tratamiento se registraron en 5 y 4 pacientes en las ramas de zolbetuximab y placebo, respectivamente, en el estudio con mFOLFOX6; mientras que se registraron 6 y 7 muertes relacionadas con el tratamiento en las ramas de zolbetuximab y placebo, respectivamente, en el estudio con CAPOX.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Zolbetuximab en combinación con QT basada en platino y fluoropirimidina ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a QT para el tratamiento de primera línea de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico HER2 negativo y Claudina 18.2 positivo¹²⁻¹⁴.

Zolbetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, en primera línea de tratamiento de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica localmente avanzado irresecable o metastásico HER2 negativo y Claudina 18.2 positivo ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) en septiembre de 2024. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en octubre de 2024.

De acuerdo con la escala ESMO-MCBS, la magnitud de beneficio clínico de zolbetuximab en este escenario se clasifica con una puntuación de 2 en ambos estudios¹⁵.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El cáncer esofagogástrico es una entidad de mal pronóstico, especialmente, en situación de enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica¹. En los últimos años hemos asistido a una mejor clasificación molecular de los tumores, siendo capaces de identificar biomarcadores, en ocasiones, pronósticos, pero, sobre todo, predictivos de respuesta a terapia dirigida. Las guías de práctica clínica y documentos de consenso, tanto nacionales como internacionales, coinciden con la obligatoriedad de determinar, al menos, HER2, PD-L1 (mediante puntuaciones combinadas, CPS o TAP), el estado MMR o inestabilidad de microsatélites, y Claudina 18.2^{2,4,9}.

El árbol de decisión de tratamiento en la primera línea^{2,4,16} de adenocarcinoma esofagogástrico localmente avanzado irresecable o metastásico, diferencia inicialmente entre tumores HER2 positivos (donde la terapia anti-HER2 es el estándar) y tumores HER2 negativo. En este último escenario es donde se han incorporado más estrategias en los últimos años, de manera que los tumores HER2 negativos y sin otros biomarcadores predictivos de respuesta, el tratamiento con doblete (o triplete) de QT sería el estándar. Por otro lado, aquellos tumores con expresión de PD-L1 se benefician de añadir inmunoterapia, según el sistema de puntuación utilizado y su punto de corte, se pueden utilizar distintos anti-PD-1 en base a los resultados de los estudios donde fueron evaluados (descrito en apartado de introducción). Los tumores con déficit del sistema MMR o inestabilidad de microsatélites, también se van a beneficiar del empleo de inmunoterapia en este contexto, puesto que este biomarcador es el más potente predictor de respuesta a inmunoterapia¹⁷.

Claudina 18.2 se enmarca como un biomarcador emergente, con gran potencial de desarrollo farmacológico dirigido frente a esta proteína, ya que su expresión es casi exclusiva de la mucosa gástrica, manteniéndose y exponiéndose para su empleo como diana terapéutica durante la transformación maligna¹⁰.

Zolbetuximab es el primer fármaco dirigido frente a Claudina 18.2 que ha demostrado su eficacia en dos ensayos clínicos fase 3 (situación excepcional el desarrollo casi paralelo de dos ensayos fase 3), ambos similares en cuanto a diseño, selección de pacientes, intervención, comparación y resultados^{12,13}. La positividad de Claudina 18.2 con los criterios de estos estudios (tinción moderada o intensa (2+/3+) en $\geq 75\%$ de las células tumorales), está presente en el 38% de los tumores, llegando a ser hasta del 48% en una serie europea¹⁸. La solidez metodológica de los estudios con resultados altamente coherentes otorga a la combinación de zolbetuximab con QT un nivel de evidencia y grado de recomendación IA¹⁶.

Ambos estudios han demostrado el beneficio de añadir zolbetuximab a la QT en términos de SLP y SG, destacando la separación de las curvas y el beneficio a largo plazo (alcanzándose diferencias superiores al 10% en la tasa de supervivencia a 2 y 3 años).

Los eventos adversos más relevantes que son atribuibles a zolbetuximab, náuseas y vómitos, impactaron negativamente en la tolerancia y la adherencia al tratamiento, suponiendo interrupciones del tratamiento mayores en el brazo de zolbetuximab que en el de placebo. Estos eventos fueron más frecuentes durante el primer ciclo, disminuyendo en intensidad y frecuencia en los ciclos sucesivos. Cabe mencionar que, en un análisis exploratorio posterior, la diferencia en SLP y SG fue mayor entre ambos brazos cuando se excluyen aquellos pacientes con una exposición inadecuada de dosis (<75% de intensidad relativa de dosis) o discontinuación temprana; en este análisis se describe una mediana de SLP de 10,4 meses frente a 8,2 meses (HR 0,65; IC 95% 0,55-0,76) y una mediana de SG de 17,9 meses frente a 13,7 meses (HR 0,69; IC 95% 0,6-0,8). En este mismo análisis exploratorio se evalúa el uso de corticoides como profilaxis antiemética describiéndose mayor beneficio clínico de su empleo asociado a mayor adherencia al tratamiento¹⁹.

Esta evaluación de seguridad y adherencia pone de manifiesto la necesidad de realizar una correcta prevención y manejo de los EAs asociados al tratamiento y, en este sentido, ya se han establecido guías de consenso²⁰ y recomendaciones en ficha técnica¹¹ de manejo con profilaxis antiemética, pautas de administración relacionadas con la velocidad de infusión y monitorización.

Un reto que nos encontramos en práctica clínica es la superposición de biomarcadores en adenocarcinoma esofagogástrico localmente avanzado irresecable o metastásico, de forma que la mejor selección de tratamientos está aún por definir en la mayoría de los casos. Algunos estudios retrospectivos apuntan a un mayor beneficio de la terapia anti-HER2 en tumores que co-expresan HER2 y Claudina 18.2 o, el menor beneficio de la inmunoterapia en pacientes con co-expresión de PD-L1 y Claudina 18.2¹⁸. No obstante, en estos casos la decisión de tratamiento debe considerar los beneficios relativos de cada fármaco, su perfil de seguridad, el grado de expresión de los biomarcadores y las características clínicas individuales. Están en marcha ensayos clínicos para determinar la eficacia y seguridad de la combinación de zolbetuximab, inmunoterapia y QT²¹.

Como conclusión, añadir zolbetuximab a quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico HER2 negativo y Claudina 18.2 positivo, mejora de forma significativa la SLP y la SG, lo que le convierte en un estándar de tratamiento, como así lo avalan las principales guías de práctica clínica^{2,4,16}.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM. Las cifras del cáncer en España 2026. Disponible en: https://seom.org/images/Las_Cifras_del_Cancer_en_Espanya_2026.pdf
2. 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. Ann Oncol. 2022; 33(10):1005-1020.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):23-34.
4. 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(11):2826-40.
5. 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. Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208.
6. 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. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.
7. Qiu MZ, Oh DY, 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 May 28;385:e078876.
 8. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, 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 Nov;24(11):1181-1195.
 9. Alsina Maqueda M, Teijo Quintáns A, Cuatrecasas M, Fernández Aceñero MJ, Fernández Montes A, Gómez Martín C, et al. Biomarkers in gastroesophageal cancer 2025: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). *Clin Transl Oncol*. 2025 Sep;27(9):3580-3594.
 10. Nakayama I, Qi C, Chen Y, Nakamura Y, Shen L, Shitara K. Claudin 18.2 as a novel therapeutic target. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024 May;21(5):354-369.
 11. Ficha técnica de Vyloy® (zolbetuximab).
 12. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, 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. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.
 13. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, 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 Aug;29(8):2133-2141.
 14. Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klempner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2024 Sep 26;391(12):1159-1162.
 15. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Solid Tumours. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>
 16. ESMO gastric cancer living guidelines. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline>
 17. Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in

- Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2022 Oct 1;8(10):1456-1465.
18. Terán E, Pazo R, Caritá L, Alsina M, Hierro C, Blanco C, et al. Claudin 18.2 expression in gastroesophageal adenocarcinoma: biomarker overlap and association with clinical outcomes in a European cohort. *ESMO Open.* 2026 Feb;11(2):106053.
 19. Shitara K, Smyth E, Lordick F, Pophale R, Matney C, Matsangou M, et al. Impact and effective management of nausea/vomiting on patients treated with zolbetuximab + chemotherapy: insights from the phase III SPOTLIGHT and GLOW studies. *ESMO Open.* 2026 Feb;11(2):105931.
 20. Klempner SJ, Pazo-Cid RA, Lonardi S, Swanson L, Arango MJ, Enzinger P, et al. Consensus guidance for prevention and management of nausea and vomiting in patients treated with zolbetuximab + chemotherapy: a RAND/UCLA modified Delphi panel study. *ESMO Gastrointest Oncol.* 2025 Jan 17;7:100131.
 21. NCT06901531, ensayo fase 3 LUCERNA. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Participación en reuniones de asesoría, honorarios como ponente: Merck, Amgen, Servier, Bristol-MS, MSD, Bayer, GSK, Astellas, Pierre-Fabre, Takeda.

Actividades formativas, viajes/estancias cursos y congresos: Merck, Amgen, Roche, Lilly, Bristol-MS, Pierre-Fabre, Servier and MSD.