



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 047-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE RAMUCIRUMAB MÁS PACLITAXEL EN
PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO O DE LA UNIÓN
ESOFAGOGÁSTRICA METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO
IRRESECABLE, CON PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD LUEGO DE
QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA A BASE DE
FLUOROPIRIMIDINAS Y SALES DE PLATINO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
4. William Javier Araujo Banchón – Equipo Técnico Evaluador de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
6. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
7. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de ramucirumab más paclitaxel en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irreseccable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino. Dictamen Preliminar N° 047-SDEPF Y OTS-DETS-IETSI-2017. Lima-Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CTCAE	Common Terminology Criteria for Advance Events
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EMA CHMP	European Medicine Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire
EQ-5D-3L	EuroQoL five-dimension, three-level health status questionnaire
ERG	Evidende Review Group
EV	Endovenoso
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRI	Ácido folínico más irinotecan más fluorouracilo
FU	Fluorouracilo
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio

IC95%	Intervalo de confianza al 95%
INEI	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
KSR	Kleijnen Systematic Review
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
pCORD	The pan-Canadian Oncology Drug Review
pERC	pCORD Expert Review Committee
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RIC	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
RS y MA	Revisión sistemática y meta-análisis
VEGFR2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A
VEGF-C	Vascular Endothelial Growth Factor C
VEGF-D	Vascular Endothelial Growth Factor D

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	12
III. METODOLOGÍA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	18
IV. RESULTADOS	19
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	20
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	22
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	22
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	28
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	34
V. DISCUSIÓN	40
VI. CONCLUSIONES	44
VII. RECOMENDACIONES	45
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer gástrico es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial. En el año 2012, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó para Perú una incidencia de cáncer gástrico de 16,59 x 100,000 personas/año, con una prevalencia de 34,34 x 100,000 personas y una mortalidad de 13,06 x 100,000 personas/año. Además, en el 2015, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú reportó al cáncer gástrico como el tercer cáncer más frecuente en atención.
- Hoy en día, se disponen de varias alternativas de tratamiento de segunda línea para el manejo de pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión esofagogástrica. Dentro de los cuales se incluyen irinotecán, docetaxel, paclitaxel, ramucirumab, FOLFIRI (irinotecan + fluorouracilo + ácido folínico), fluorouracilo más irinotecan y ramucirumab más paclitaxel. Así, la elección del tratamiento de segunda línea dependerá de la primera línea de tratamiento recibida. En el caso de pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino, las opciones de tratamiento incluirían las antes mencionadas; siempre y cuando estas alternativas no hayan sido utilizadas como primera línea de tratamiento.
- En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con paclitaxel, docetaxel, irinotecán y FOLFIRI como opciones de tratamiento para estos pacientes. Sin embargo, el beneficio obtenido con estas alternativas sigue siendo modesto en términos de desenlace de relevancia para el paciente como son la supervivencia global y calidad de vida. Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar nuevas tecnologías que puedan ofrecer un beneficio adicional al obtenido con las alternativas de tratamiento previamente mencionadas.
- Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que actúa contra el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular tipo 2 (VEGFR2, por sus siglas en inglés). Dicha unión evita que los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D desencadenen cascadas de proliferación y migración de células endoteliales, de esta forma, se produce una reducida vascularización y crecimiento tumoral.
- Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología sanitaria de la eficacia y seguridad de ramucirumab más paclitaxel, para el tratamiento de

pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino.

- Respondiendo al objetivo de este dictamen, en la presente evaluación se realizó una amplia búsqueda de la evidencia en las principales bases de datos de la literatura científica. Se encontró un solo ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado (RAINBOW) que supone la mejor evidencia disponible en relación a la pregunta PICO de interés. El resto de guías de práctica de clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas y meta-análisis (RV y MA) basan sus conclusiones en los resultados del estudio RAINBOW; por lo tanto, se considera a este estudio como la evidencia central de la presente ETS. En este ensayo se han observado diferencias significativas en relación a la supervivencia global (HR=0,807 IC95 % [0,678; 0,962]; p=0,017) y la supervivencia libre de progresión (HR=0,635 IC95 % [0,536; 0,752]; p<0,0001), beneficiando, en ambos casos, al grupo de ramucirumab más paclitaxel. Sin embargo, estas diferencias son bastante modestas en 2,2 meses y 1,5 meses, respectivamente.
- Adicionalmente, no existe evidencia fuerte en beneficios en la calidad de vida, ya que de los 15 dominios evaluados en el Cuestionario de la Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30, por sus siglas en inglés), sólo tres resultaron tener una diferencia estadísticamente significativa al tratamiento con ramucirumab más paclitaxel: las náuseas y vómitos, en el rol emocional y en las diarreas. Donde, el rol emocional y la aparición de náuseas y vómitos tienden a prolongar su aparición en los pacientes tratados con ramucirumab más paclitaxel, mientras que las diarreas tienden a presentarse antes. Asimismo, es de notar que los intervalos de confianza son bastantes cercanos al valor nulo de asociación (valor 1). Además, el decidir hacer un análisis de tiempo a evento es controversial en desenlaces como calidad de vida, debido a que los síntomas cambian en el tiempo, con lo cual estos podrían merecer un análisis de medidas repetidas. Más aun, la elección del modelo de Cox utilizado para estimar el HR de las curvas de tiempo de deterioro según estado de *performance* no es el adecuado debido a que no se cumple con el supuesto de hazard proporcional (según lo observado en el gráfico de Kaplan-Meier). Por otro lado, a pesar de que no se han reportado valores de significancia estadística en la comparación de eventos entre grupos se observa una mayor frecuencia de eventos adversos de grado de severidad de 3 a más en el grupo de ramucirumab más paclitaxel.

- Por último, en la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud disponen de varias alternativas de tratamiento de segunda línea como paclitaxel, docetaxel, e irinotecán; las cuales al igual que la tecnología evaluada son recomendadas por las guías de práctica clínica internacionales para el manejo de pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión esofagogástrica con la misma fuerza de recomendación.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de ramucirumab más paclitaxel para el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irreseccable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del ramucirumab más paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino. Así, el Dr. Alejandro Kobashigawa Miyahira, de la Red Asistencial Almenara, y el Dr. Manuel Fernando Cubas Benavides, de la Red Asistencial Lambayeque, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico ramucirumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

La pregunta PICO inicialmente remitida por el Hospital Nacional Guillermo Almenara fue la siguiente:

Red Asistencial Almenara:

P	Paciente(s) adulto(s) con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, metastásico o localmente avanzado. Enfermedad progresiva luego de primera línea de quimioterapia. Estado de performance 0-1.
I	Ramucirumab 8 mg/Kg EV días 1 y 15, asociado a paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8 y 15, cada 28 días.
C	Paclitaxel monodroga
O	Sobrevida global en 9,6 meses VS 7,4 meses Sobrevida libre de progresión en 4,4 meses VS 2,9 meses

La pregunta PICO inicialmente remitida por el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo fue la siguiente:

Red Asistencial Lambayeque:

P	- Paciente mayor de 18 años con cáncer gástrico avanzado que haya progresado a un régimen de quimioterapia de primera línea de tratamiento basado en sales de platino. - ECOG 0-1.
----------	---

	- Sin alteraciones clínicamente significativas de la función hepática, renal y hematológica.
I	Ramucirumab 8mg/Kg endovenoso días 1 y 15 en ciclo de 28 días, asociado a paclitaxel 80mg/m2 semanal días 1, 8 y 15 en ciclo de 28 días, hasta progresión de enfermedad y/o toxicidad limitante.
C	Paclitaxel 80mg/m2 semanal días 1, 8 y 15 en ciclo de 28 días
O	La sobrevida global es favorable a ramucirumab más paclitaxel versus paclitaxel (9,6 meses VS 7,4 meses) (RAINBOW TRIAL. WILKE ET AL The Lancet 2014). Las tasas de respuesta obtenidos con ramucirumab más paclitaxel frente a paclitaxel en segunda línea de tratamiento fue 28% al 16% (RAINBOW TRIAL. WILKE ET AL The Lancet 2014).

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO del presente dictamen, se llevaron a cabo reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI; se combinaron los términos de las preguntas PICO originales en una sola, por corresponder, en términos generales, a la misma población e intervención, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO validada, la siguiente:

P	Paciente adulto con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irreseccable, con progresión de la enfermedad luego de terapia de primera línea con quimioterapia a base de fluoropirimidinas y sales de platino.
I	Ramucirumab más paclitaxel
C	Paclitaxel
O	Sobrevida global* Sobrevida libre de progresión** Calidad de vida Eventos adversos

*Sobrevida global: Tiempo de sobrevida desde el inicio del tratamiento hasta la muerte.

**Sobrevida libre de progresión: Tiempo de sobrevida el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial (Jemal et al., 2011). Su incidencia varía dependiendo la región geográfica, siendo las tasas más altas en Asia oriental, Europa oriental y América del Sur (Jemal et al., 2011). Más del 70 % de estos cánceres ocurren en países subdesarrollados (Jemal et al., 2011). En el año 2012, la IARC de la OMS estimó para Perú una incidencia de cáncer gástrico de 16,59 x 100,000 personas/año, una prevalencia de 34,34 x 100,000 personas y una mortalidad de 13,06 x 100,000 personas/año (World Health Organization, s. f.). En nuestro país, en el año 2015, el INEN reportó al cáncer gástrico como el tercer cáncer más frecuente en atención, registrando 1002 casos en ese año, siendo el 51 % de ellos en hombres (INEN, 2017).

El cáncer gástrico tiene numerosas clasificaciones, siendo la de la OMS la de uso más frecuente (Jass, Sobin, & Watanabe, 1990). De especial interés se encuentran los adenocarcinomas: tumores epiteliales malignos más frecuentes (Morales Q. & Sánchez L., 1996).

La terapia sistémica es la terapia de elección en los pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable (NCCN Guidelines, 2017b). Estos regímenes de terapia sistémica son similares para el adenocarcinoma de unión esofagogástrica y dependerá de lo previamente recibido en primera línea. (NCCN Guidelines, 2017a). La sintomatología de la enfermedad como el dolor, las náuseas, el sangrado, la obstrucción y perforación visceral podrían requerir de una gastrectomía como método paliativo local, los cuales podrían ser beneficiosos (Chang et al., 2012; Jeong, Park, Choi, & Ryu, 2014; Mariette et al., 2013; Shridhar et al., 2013; Zhang et al., 2011).

Para el caso de pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino, el siguiente paso es la terapia de segunda línea (NCCN Guidelines, 2017a, 2017b). Así, las alternativas de tratamiento de segunda línea incluyen monoterapia con docetaxel (Albertsson et al., 2007; Ford et al., 2014), irinotecan (Fuchs et al., 2003; Hironaka et al., 2013; Sym et al., 2013; Thuss-Patience et al., 2011), paclitaxel (Ajani et al., 1994; Hironaka et al., 2013; Ilson, Wadleigh, Leichman, & Kelsen, 2007) o ramucirumab (Fuchs et al., 2014). Como opciones de manejos combinados se reportan FU más irinotecan, FOLFIRI (Assersohn et al., 2004; Sym et al., 2008, 2013) o ramucirumab más paclitaxel (Wilke et al., 2014).

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con paclitaxel, docetaxel, irinotecán y FOLFIRI como opciones de tratamiento para estos pacientes. A pesar de existir múltiples opciones de tratamiento, la elección del mejor de ellos son de carácter empírico y dependen de la calidad y minimización de los efectos secundarios (Bendell & Yoon, 2017; NCCN Guidelines, 2017b; Smyth et al., 2016). El beneficio obtenido para estas alternativas sigue siendo modesto en términos de desenlaces de relevancia para el paciente, como son la sobrevida libre de progresión y calidad de vida (Hironaka et al., 2013). Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar nuevas alternativas cuyos resultados podrían brindar un beneficio adicional en estos desenlaces.

Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del ramucirumab más paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irreseccable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Ramucirumab (Cymraza, fabricado por Eli Lilly and Company) es un anticuerpo monoclonal recombinante que actúa contra el receptor VEGFR2 (Spratlin et al., 2010). Dicha unión evita que los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D desencadenen cascadas de proliferación y migración de células endoteliales reduciendo la vascularización y crecimiento tumoral (Fuchs et al., 2014).

El producto farmacéutico ramucirumab, con el nombre de Cyramza, ha sido aprobado como agente único por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión esofagogástrica, después del tratamiento previo con quimioterapia (FDA, 2014a). Como advertencia en la etiqueta de uso, la FDA menciona que el ramucirumab incrementa el riesgo de hemorragias, eventos arteriales tromboembólicos, hipertensión, reacciones relacionadas a la infusión, perforación gastrointestinal, demora en la cicatrización de heridas, deterioro clínico en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh¹ B o C, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (FDA, 2014b). Así mismo, ramucirumab también cuenta con la autorización de la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de cáncer gástrico o adenocarcinoma de la unión esofagogástrica con progresión de la enfermedad luego de

¹ Child-Pugh es un sistema de estadificación que se usa para evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, principalmente cirrosis.

tratamiento quimioterápico con platino o fluoropirimidinas (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2014). Las dosis recomendadas varían de acuerdo al tipo de cáncer a tratar. En el caso de pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión esofagogástrica y en combinación con paclitaxel, la dosis recomendada de ramucirumab es 8 mg/kg los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días, antes de la perfusión de paclitaxel, hasta progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m² administrado por perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Antes de cada perfusión con paclitaxel es obligatorio realizar exámenes de hemograma y bioquímica sanguínea para evaluar la función hepática.

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene registrado ramucirumab como Cyramza 100 mg/mL en solución inyectable con número de registro sanitario BE01045 y Cyramza 500 mg/mL en solución inyectable con número de registro sanitario BE01046. Ambas presentaciones comercializadas por ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUCURSAL PERUANA (DIGEMID - Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, s.f.). Según el observatorio de productos farmacéuticos de DIGEMID, el mercado peruano cuenta con el medicamento ramucirumab bajo las siguientes presentaciones:

Denominación común internacional	Denominación comercial	Laboratorio	Forma farmacéutica	Presentación	Precio unitario (S/.)
Ramucirumab	Cyramza	ELI LILLY	Ampolla	500 mg/50mL	15'422,63

Fuente: Dirección General de Medicamentos y Drogas. Elaboración propia

Costo por ciclo de tratamiento:

Medicamento	Dosis diaria (8mg/kg)	Dosis por ciclo de 28 días (días 1 y 15)	Total de ampollas	Precio del tratamiento (S/.)
Ramucirumab	480mg	960mg	2	30'845,26

Fuente: Dirección General de Medicamentos y Drogas. Elaboración propia

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica con respecto a la eficacia y seguridad de ramucirumab en combinación con paclitaxel como tratamiento de segunda línea para pacientes adultos con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino. Esta búsqueda incluyó los siguientes metabuscadores y bases de datos:

- Medline/Pubmed.
- Traslating Research into Practice (TRIP Database).
- Cochrane Library.
- LILACS/Biblioteca Virtual de Salud.
- Center for Reviews and Dissemination Database (CRD Database).
- Ovid.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
- European Society for Medical Oncology (ESMO).
- Gastric Cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para poder realizar una búsqueda de la evidencia que permitiera evaluar la eficacia y seguridad del ramucirumab más paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino, se utilizó la pregunta PICO de interés validada, la cual se presentó en la sección de antecedentes. De esta forma, se utilizaron distintos términos de búsqueda enmarcados en la pregunta PICO, empleando lenguaje libre y

términos MeSH². A continuación, se presentan los términos de búsqueda empleados para las distintas bases de datos y sus correspondientes motores de búsqueda:

Revisión de la literatura vía Pubmed

Se utilizó la herramienta de búsqueda avanzada y se introdujo los siguientes términos relacionados a la población y la intervención de la pregunta PICO de interés. No se incluyó al fármaco comparador, ya que éste también formaba parte de la intervención. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible, tampoco se consideraron los desenlaces:

- Población de interés: ("Stomach Neoplasms" [mesh] OR "Stomach Neoplasm*" [tiab] OR "Gastric Neoplasm*" [tiab] OR "Cancer of Stomach" [tiab] OR "Stomach Cancer*" [tiab] OR "Gastric Cancer*" [tiab] OR "Cancer of the Stomach" [tiab] OR "Familial Diffuse Gastric Cancer" [tiab]).
- Intervención: ((((((Ramucirumab) OR Cyramza) OR IMC 1121B) OR IMC1121B) OR IMC-1121B) OR LY3009806) AND ((((((((((((((Paclitaxel) OR Anzatax) OR NSC-125973) OR NSC 125973) OR NSC125973) OR Taxol) OR Taxol A) OR Bris Taxol) OR (4 alpha)-Isomer Paclitaxel) OR Paxene) OR Praxel) OR 7-epi-Taxol) OR 7 epi Taxol) OR Onxol) OR Onxal).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a ensayo clínico, ensayo clínico controlado, guía, meta-análisis, guía práctica, ensayo controlado aleatorizado o revisión sistemática:

- ((Clinical Trial [ptyp]) OR (Controlled Clinical Trial [ptyp]) OR (Guideline [ptyp]) OR (Meta-Analysis [ptyp]) OR (Practice Guideline [ptyp]) OR (Randomized Controlled Trial [ptyp]) OR (systematic [sb])).

También fueron filtrados con el término de búsqueda "Evaluación de Tecnologías Sanitarias", así como sus términos Mesh:

- (((((Biomedical Technology Assessments) OR Biomedical Technology Assessment) OR Health Technology Assessment) OR Health Technology Assessments) OR Technology Assessment) OR Technology Assessments.

Revisión de la literatura vía TRIP Database

Se utilizó la herramienta de búsqueda en formato PICO y se introdujo los siguientes términos relacionados a la población, la intervención y el comparador de la pregunta

² Del inglés Medical Subject Headings, se trata de un vocabulario controlado utilizado para la indexación de artículos en PubMed.

PICO de interés. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible, no se consideraron los desenlaces de interés:

- Población de interés: gastric cáncer.
- Intervención: ramucirumab, paclitaxel.
- Comparador: paclitaxel.

Revisión de la literatura vía Cochrane Library

Se utilizó la herramienta de búsqueda avanzada y “Search Manager” y se introdujo los siguientes términos relacionados a la población, la intervención y el comparador de la pregunta PICO de interés. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible, no se consideraron los desenlaces de interés:

- Población de interés: “gastric cancer”:ti,ab,kw.
- Intervención: ramucirumab.
- Comparador: paclitaxel.

Revisión de la literatura vía Biblioteca Virtual de Salud

Se utilizó la herramienta de búsqueda avanzada y se introdujo los siguientes términos relacionados a la población, la intervención y el comparador de la pregunta PICO de interés. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible, no se consideraron los desenlaces de interés:

- Población de interés: Cáncer gástrico.
- Intervención: Ramucirumab.
- Comparador: Paclitaxel.

Revisión de la literatura vía Center for Review and Dissemination (CRD)

Se introdujo los siguientes términos relacionados a la población, la intervención y el comparador de la pregunta PICO de interés. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible no se consideraron los desenlaces de interés:

- Población de interés: gastric cáncer.
- Intervención: ramucirumab.
- Comparador: paclitaxel.

Adicionalmente, los campos a elegir fueron “Any field” y la conexión de términos estuvo a cargo del operador booleano “AND”.

Revisión de la literatura vía Ovid

Se utilizó la herramienta de búsqueda multicampo y se introdujo los siguientes términos relacionados a la población y la intervención de la pregunta PICO de interés. No se incluyó al fármaco comparador, ya que éste también formaba parte de la intervención. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible, tampoco se consideraron a los desenlaces:

- Población de interés: (Stomach Neoplasms or Stomach Neoplasm or Gastric Neoplasm or Cancer of Stomach or Stomach Cancer or Gastric Cancer or Cancer of the Stomach or Familial Diffuse Gastric Cancer or Junction, Esophagogastric or Gastroesophageal Junction or Gastroesophageal Junctions or Junction, Gastroesophageal or Junctions, Gastroesophageal).ab.
- Intervención: ((Ramucirumab or Cyramza or IMC 1121B or IMC1121B or IMC-1121B or LY3009806).af.) AND ((Paclitaxel or Anzatax or NSC-125973 or NSC 125973 or NSC125973 or Taxol or Taxol A or Bris Taxol or 4 alpha-Isomer Paclitaxel or Paxene or Praxel or 7-epi-Taxol or 7 epi Taxol or Onxol or Onxal).af.).

Revisión de la literatura vía Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Se utilizó el término relacionado a la intervención de la pregunta PICO de interés. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible no se consideraron a la población, al comparador, ni a los desenlaces:

- Intervención: Ramucirumab.

Revisión de la literatura vía National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Se utilizó el término relacionado a la intervención de la pregunta PICO de interés. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible no se consideraron a la población, al comparador, ni a los desenlaces:

- Intervención: Ramucirumab.

Revisión de la literatura vía National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

En la sección de “NCCN Guidelines” se hizo la búsqueda de la guía “Gastric Cancer” y “Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers”

Revisión de la literatura vía European Society for Medical Oncology (ESMO)

En la sección de “Guidelines” se hizo la búsqueda de las guías referentes a “Gastrointestinal Cancers”

Revisión de la literatura vía Gastric Cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. (<https://link.springer.com/journal/volumesAndIssues/10120>)

Se utilizó el término relacionado a la intervención de la pregunta PICO de interés. Con el objetivo de hacer la búsqueda más sensible no se consideraron a la población, al comparador, ni a los desenlaces:

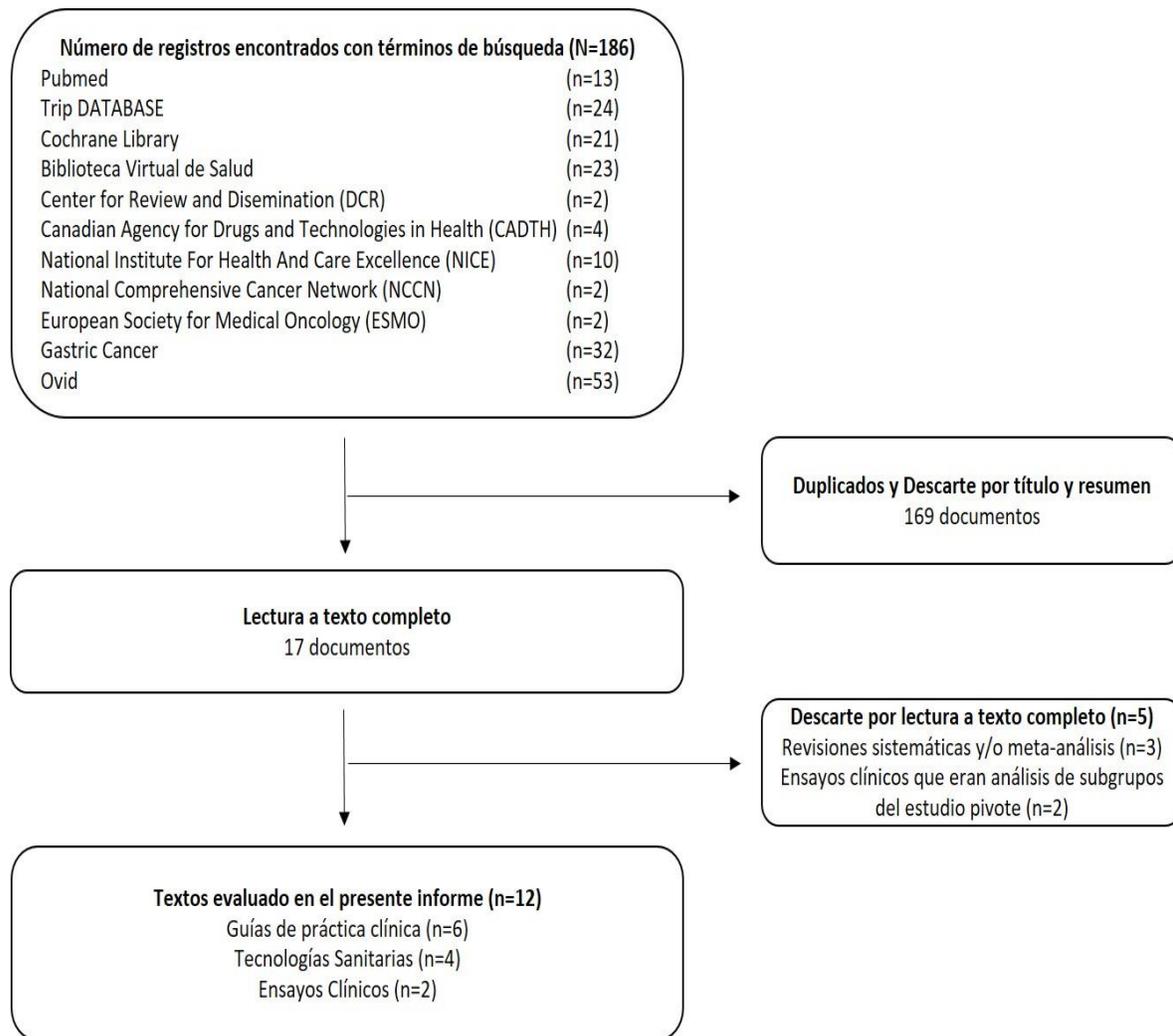
- Intervención: Ramucirumab.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las RS o MA encontradas en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas que su metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y/o mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones, lo cual permitió valorar la calidad de la evidencia. También se incluyeron GPC que carecían de gradación de recomendaciones, esto con el objetivo de mostrar todo aquel documento que es considerado como referencia en la práctica asistencial.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de ramucirumab más paclitaxel como tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (NCCN Guidelines, 2017a) Cánceres de esófago y de la unión esofagogástrica.
- (NCCN Guidelines, 2017b) Cáncer gástrico.
- (Smyth et al., 2016) Cáncer gástrico: Guía de práctica clínica ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
- (Japanese Gastric Cancer Association, 2017) Guía japonesa para el tratamiento de cáncer gástrico. 2014, versión 4.
- (De Manzoni et al., 2017) Grupo de investigación italiano en cancer gástrico (GIRCG) directrices para la estadificación y el tratamiento del cancer gástrico: 2015.
- (Lordick, Mariette, Haustermans, Obermannová, & Arnold, 2016) Cáncer esofágico: guía de práctica clínica ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA), 2015) Ramucirumab en combinación con paclitaxel como tratamiento de 2da línea en pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o carcinoma de la unión esofagogástrica.
- (National Institute for Health and Care Excellence, 2016) Ramucirumab en combinación con paclitaxel para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado o de la unión esofagogástrica, luego de primera línea con quimioterapia.
- (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015). Ramucirumab (Cyramza) para cáncer gástrico.

- (NIHR HSC, 2014) Ramucirumab para el tratamiento de cáncer gástrico o de la unión esofagológica avanzado, previamente tratado con quimioterapia.

Revisiones sistemáticas o meta-análisis

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Badiani, Maratea, & Messori, 2015) Segunda línea de tratamiento para el cáncer gástrico avanzado: Interpretación de desenlaces con un análisis de meta-análisis en red.
- (Zhu et al., 2017) Meta-análisis en red con métodos bayesianos en la terapia sistémica de segunda línea para el cáncer gástrico avanzado.
- Tratamiento de segunda línea en cáncer gástrico avanzado: Meta-análisis en red para la supervivencia global utilizando métodos de modelos paramétricos (Harvey, 2017).

No se incluyó a ninguna RS y/o MA porque todos tienen en común que dentro de sus comparaciones la única evidencia en torno al uso de ramucirumab más paclitaxel se basa en los resultados del ensayo RAINBOW (Wilke et al., 2014), el cual se describirá a detalle y se discutirá más adelante.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Wilke et al., 2014) Ramucirumab más paclitaxel versus placebo más paclitaxel en pacientes con adenocarcinoma avanzado de la unión gástrica o esofagológica, previamente tratada (RAINBOW): ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego.
- (Al-Batran et al., 2016) La calidad de vida y el estado de performance: resultados del estudio fase III (RAINBOW) de ramucirumab más paclitaxel versus placebo más paclitaxel en pacientes con adenocarcinoma de la unión gástrica o esofagológica, previamente tratados.

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Fuchs et al., 2014) Monoterapia con ramucirumab para el adenocarcinoma gástrico avanzado o de la unión esofagológica previamente tratado (REGARD): un ensayo clínico de fase III internacional, aleatorizado, multicéntrico, controlado

y con placebo. No se incluyó este ECA porque consideraba sólo al ramucirumab en su contenido de tratamiento, pero no en asociación con paclitaxel.

- (Muro et al., 2016) Análisis del subgrupo de asiáticos del este en RAINBOW: Un ensayo de fase III de ramucirumab más paclitaxel para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado. No se incluyó este ECA porque se trató de un análisis de subgrupo del estudio RAINBOW que no aportaba más a la pregunta PICO.
- (Shitara et al., 2016) Análisis de subgrupos de la seguridad y eficacia de ramucirumab en pacientes japoneses y occidentales en RAINBOW: un ensayo clínico aleatorizado en el tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico. No se incluyó este ECA porque se trató de un análisis de subgrupo del estudio RAINBOW que es de poca relevancia para nuestra población de la pregunta PICO de presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se presentarán los resultados de seis GPC en relación al tratamiento del cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica que responden la pregunta PICO.

Japanese Gastric Cancer Association – “*Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)*”, 2017 (Japanese Gastric Cancer Association, 2017)

La presente guía fue desarrollada por la Japanese Gastric Cancer Association en el año 2014, siendo ésta su última actualización (versión 4). El propósito de la guía fue hacer una revisión de los tipos de cirugía gástrica, mostrar un estándar tentativo de la extensión de linfadenectomía en cáncer de unión esofagogástrica de menos de 4 cm de diámetro, actualización de determinados procedimientos quirúrgicos, clasificación de regímenes quimioterápicos según consenso y nivel de evidencia, dar ciertas definiciones, plantear preguntas clínicas y ejemplos de casos de pacientes sometidos a gastrectomía. De todos ellos, el de importancia para la pregunta PICO es la clasificación de regímenes quimioterápicos según la opinión de expertos en consenso evaluando el nivel de evidencia.

Se menciona que la quimioterapia es el tratamiento principal en pacientes con enfermedad no resecable, recurrente o metastásico, con un estado de performance³

³ En el transcurso del documento se mencionará el término “estado de performance”. Considerar que algunas traducciones incluyen los términos como estado de funcionalidad, desempeño, o rendimiento.

ECOG⁴ de 0 a 2 y no sufrir de comorbilidades graves. El tratamiento empieza con el de primera línea, si la enfermedad progresa, el de segunda línea es la indicación. Para este tratamiento de segunda línea el paciente debe continuar teniendo un buen estado de performance. La monoterapia con docetaxel, irinotecan o paclitaxel son regímenes recomendados con categoría de recomendación⁵ 1. También hacen mención de ramucirumab más paclitaxel como otro régimen de tratamiento de quimioterapia de segunda línea con categoría de recomendación 1, mientras que la monoterapia con ramucirumab, como un régimen con categoría de recomendación 2.

En relación a la pregunta PICO del presente dictamen es de notar que esta guía considera a ramucirumab más paclitaxel y a paclitaxel en monoterapia como tratamientos con la misma categoría de recomendación: categoría de recomendación 1.

La evidencia detrás de las recomendaciones del uso de ramucirumab se basan en los estudios RAINBOW (Wilke et al., 2014) y REGARD (Fuchs et al., 2014). El estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014) será discutido líneas abajo; sin embargo, el estudio REGARD (Fuchs et al., 2014) no se incluye dentro del presente dictamen preliminar ya que el objetivo de éste fue comparar la eficacia de ramucirumab frente al placebo.

Basándonos en los criterios del dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, se observa que no hay reporte de los métodos sistemáticos para buscar la evidencia, no menciona criterios para la selección de su evidencia, no existe informe de las fortalezas y limitaciones del cuerpo de la evidencia, no reporta recomendaciones ni evaluación de expertos antes de su publicación.

National Comprehensive Cancer Network – “Gastric Cancer. Version 2.2017”, 2017 (NCCN Guidelines, 2017b)

La presente guía fue desarrollada por la *National Comprehensive Cancer Network* en el año 2017, siendo su última actualización la versión dos en julio del mismo año, la cual se describe a continuación. El propósito de la guía fue describir la evidencia de todo lo relacionado al tratamiento del cáncer gástrico. Se enfocará en la sección que responde

⁴ ECOG: Del inglés Eastern Cooperative Oncology Group. Se trata de una escala que evalúa la calidad de vida o estado de performance en pacientes oncológicos. La escala tiene una puntuación de 0 a 5 siendo 0 un paciente asintomático, 1 un paciente sintomático que desempeña actividades ligeras, 2 un paciente cuyos síntomas le obligan estar en cama no más del 50% del día, 3 un paciente que está en cama más del 50% del día, 4 un paciente que está las 24 horas en cama y 5 la muerte.

⁵ Categoría de recomendación 1 indica que el tratamiento es recomendado en la práctica clínica. Categoría de recomendación 2, que el tratamiento puede ser recomendado. Categoría de recomendación 3, que no es recomendado.

a la pregunta PICO de “Principios de las Terapia Sistémica” (*“Principles of Systemic Therapy (GAST-F)”*).

Dentro de los tratamientos que menciona la GPC, considera que el tratamiento sistémico de segunda línea para cáncer gástrico localmente avanzado irreseccable, recurrente o metastásico, depende de la terapia previa en primera línea y del estado de performance. Los regímenes preferidos basados en evidencia de alto nivel (categoría 1)⁶ son los siguientes:

- Ramucirumab más paclitaxel (Wilke et al., 2014)
- Docetaxel (Albertsson et al., 2007; Ford et al., 2014)
- Paclitaxel (Ajani et al., 1994; Hironaka et al., 2013; Ilson et al., 2007)
- Irinotecan (Fuchs et al., 2003; Hironaka et al., 2013; Sym et al., 2013; Thuss-Patience et al., 2011)
- Ramucirumab (Fuchs et al., 2014)
- Fluorouracilo/leucovorin más irinotecan (siempre y cuando no hayan sido usados en la terapia de primera línea) (Assersohn et al., 2004; Sym et al., 2008, 2013)

En relación a la pregunta PICO del presente dictamen es de notar que esta guía considera al ramucirumab más paclitaxel y al paclitaxel como tratamientos con el mismo nivel de evidencia: categoría 1.

Basándonos en los criterios del dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, se observa que no hay reporte de los métodos sistemáticos para seleccionar su evidencia, no existe informe de las fortalezas y limitaciones del cuerpo de la evidencia. Sin embargo, sí hay reporte de una metodología para buscar la evidencia, menciona criterios para seleccionar su evidencia, plantea los métodos para formular las recomendaciones, así como la evaluación de la guía por expertos. Se observa que la GPC se actualiza cada 3 meses, se menciona que la evidencia se realiza con el motor de búsqueda PubMed, pero no especifica si dicha búsqueda es sistemática o realizada por más de un revisor. Los tipos de estudios considerados en su búsqueda son ensayos clínicos de fase II, ensayos clínicos de fase III, ensayos clínicos de fase IV, GPC, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, meta-análisis, revisiones sistemáticas y validación de estudios. En cuanto a la tecnología de interés del presente dictamen (ramucirumab más paclitaxel), la NCCN sustenta su uso en base a los resultados del estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014), estudio, que cómo se detalló líneas arriba, será descrito más adelante.

⁶ Categoría 1 quiere decir que cierta afirmación está basada en evidencia de alto nivel; categoría 2A, que está basado en evidencia de menor nivel y con consenso uniforme NCCN; categoría 2B, que está basado en evidencia de menor nivel y con consenso NCCN; y categoría 3, que hay gran desacuerdo NCCN.

National Comprehensive Cancer Network – “*Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2017*”, 2017 (NCCN Guidelines, 2017a)

La presente guía fue desarrollada por la National Comprehensive Cancer Network en el año 2017, siendo su última actualización la versión 2 en agosto del mismo año, la cual se describe a continuación. El propósito de la guía fue declarar la evidencia de todo lo relacionado al tratamiento de esófago y de unión esofagogástrica.

La guía refiere que los regímenes de terapia sistémica recomendados para el adenocarcinoma de esófago o de unión esofagogástrica, para el carcinoma de esófago de células escamosas y para el adenocarcinoma gástrico se pueden usar indistintamente, excepto en caso especiales que en el presente dictamen no serán tomados en cuenta por no responder la pregunta PICO. Dentro de los tratamientos mencionados, la guía considera que el tratamiento sistémico de segunda línea para adenocarcinoma de unión esofagogástrica metastásico o recurrente, no resecable y localmente avanzado depende de la terapia previa y del estado de performance y son los mismos a los ya indicados en la descripción de GPC previa a ésta.

Las características del tratamiento de segunda línea y el rigor metodológico tiene las mismas características al descrito en “*Gastric Cancer*” (NCCN Guidelines, 2017b), también considerando al ramucirumab más paclitaxel y al paclitaxel como tratamientos con el mismo nivel de evidencia. De igual forma, el uso de ramucirumab más paclitaxel está sustentado en el estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014).

European Society for Medical Oncology – “*Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up*”, 2016 (Smyth et al., 2016)

La presente guía fue desarrollada por la Sociedad Europa para Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology*) en el año 2016. El propósito de la guía es dar los lineamientos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes que padecen de cáncer gástrico.

Se menciona que en la terapia de segunda línea de pacientes con cáncer gástrico y estado de performance 0-1 se recomienda el uso de taxanos (docetaxel, paclitaxel), de irinotecan o de ramucirumab sólo o en combinación con paclitaxel. Hace mención que

con un nivel de evidencia⁷ I y un grado de recomendación⁸ A, la combinación de ramucirumab más paclitaxel está asociada con el aumento de sobrevida comparado con paclitaxel solo (Fuchs et al., 2014; Wilke et al., 2014).

En relación a la pregunta PICO del presente dictamen es de notar que esta guía considerada a ramucirumab más paclitaxel y a paclitaxel como tratamientos con el mismo nivel de evidencia y grado de recomendación: IA.

Basándonos en los criterios del dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, se observa que no hay reporte de los métodos sistemáticos para buscar la evidencia, no menciona criterios para la selección de su evidencia, no existe informe de las fortalezas y limitaciones del cuerpo de la evidencia. Sin embargo, sí plantea los métodos para formular las recomendaciones, basado en el sistema de gradación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Dykewicz, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, & American Society of Blood and Marrow Transplantation, 2001), así como la evaluación de la guía por expertos. Esta guía también sustenta el uso de ramucirumab más paclitaxel en base a los resultados del estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014).

The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRC) – “Guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015”, 2015 (De Manzoni et al., 2017)

La presente guía fue desarrollada por *The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRC)* en el año 2015. El propósito de la guía fue reportar las pautas y tratamiento del cáncer gástrico.

Dentro de los tratamientos que menciona la GPC, recomienda al ramucirumab como tratamiento sistémico de segunda línea para cáncer gástrico avanzado con progresión de la enfermedad o luego de tratamiento de primera línea basado en quimioterapia con platino o fluoropirimidinas (Fuchs et al., 2014).

⁷ El nivel de evidencia I se sustenta en evidencia de al menos un gran ECA de buena calidad metodológica; el nivel de evidencia II, de al menos un pequeño ECA con menor calidad metodológica; el nivel de evidencia III, de estudios de cohorte; el nivel de evidencia IV, de casos y controles; el nivel de evidencia V, de estudios sin grupo control.

⁸ El grado de recomendación A se sustenta en una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial; el grado de recomendación B; en una moderada evidencia de eficacia, pero con beneficio clínico limitado; el grado de recomendación C, en insuficiente prueba de eficacia; el grado de recomendación D, en evidencia moderada contra la eficacia; el grado de recomendación E, en fuerte evidencia contra la eficacia.

En relación a la pregunta PICO del presente dictamen es de notar que en esta guía no se menciona la combinación de ramucirumab más paclitaxel como alternativa de tratamiento.

Basándonos en los criterios del dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, se observa que no hay reporte de los métodos sistemáticos para buscar la evidencia, no menciona criterios para la selección de su evidencia, no existe informe de las fortalezas y limitaciones del cuerpo de la evidencia, no hay recomendaciones según consenso, no se menciona si la guía tuvo revisión externa por expertos. Sin embargo, sí plantea que la guía debe actualizarse cada 3 años.

European Society for Medical Oncology – “Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up”, 2016

La presente guía fue desarrollada por la Sociedad Europa para Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology*) en el año 2016. El propósito de la guía es dar los lineamientos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes que padecen de cáncer esofágico.

Se menciona que el uso de quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma esofágico se rige de acuerdo a las recomendaciones del manejo de cáncer gástrico (Smyth et al., 2016), siendo recomendados los taxanos como monoterapia en el tratamiento de segunda línea.

En relación a la pregunta PICO del presente dictamen es de notar que en esta guía no se menciona la combinación de ramucirumab más paclitaxel como alternativa de tratamiento.

Basándonos en los criterios del dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, se observa que no hay reporte de los métodos sistemáticos para buscar la evidencia, no menciona criterios para la selección de su evidencia, no existe informe de las fortalezas y limitaciones del cuerpo de la evidencia. Sin embargo, sí plantea los métodos para formular las recomendaciones, basado en el sistema de gradación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Dykewicz et al., 2001), así como la evaluación de la guía por expertos.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Se presentarán los resultados de cuatro ETS en relación al uso de ramucirumab más paclitaxel como tratamiento del cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica que responden la pregunta PICO.

Ludwig Boltzmann Institute – “*Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction carcinoma*”, 2015 (Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA), 2015)

El presente documento fue publicado en septiembre del 2015 y actualizado por última vez en noviembre del mismo año. La ETS realizada por LBI-HTA evalúa el tratamiento de segunda línea con ramucirumab más paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado o carcinoma de la unión esofagogástrica.

Los estudios que toma como base son el estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014), los resultados de los análisis por sub-grupos del mismo ensayo (Al-Batran et al., 2016; Muro et al., 2016; Shitara et al., 2016) y el reporte del expediente de presentación del titular de autorización comercial del medicamento. En la actualidad, el estudio RAINBOW es considerado como uno de los estudios más grandes que evalúan el tratamiento de cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica con ramucirumab más paclitaxel.

La ETS realizada por LBI-HTA definió efectividad como un resultado favorable en la sobrevida global, sobrevida libre de progresión, estado de performance o calidad de vida. La seguridad la definió en base a los resultados de eventos adversos. Se menciona la dosis de la tecnología de interés en: ramucirumab 8 mg/kg en el día 1 y 15, en un ciclo de 28 días; paclitaxel 80 mg/m² en el día 1, 8 y 15, en un ciclo de 28 días.

Sobrevida global

El tratamiento con ramucirumab más paclitaxel redujo el riesgo de muerte por cualquier causa en un 19 % comparado con placebo más paclitaxel (HR=0,81 IC95 % [0,68; 0,96]; p=0,0169), siendo el resultado estadísticamente significativo. Se reporta un aumento en la sobrevida global en un 31 % (2.27 meses) llegando a un total de 9,63 meses (IC95 % [8.6; 10.8]) de sobrevida con ramucirumab más paclitaxel, comparado con 7,36 meses (IC95 % [6.3; 8.4]) de sobrevida que brindó la intervención con placebo más paclitaxel.

Sobrevida libre de progresión

El tratamiento con ramucirumab más paclitaxel redujo el riesgo de progresión de enfermedad o muerte por cualquier causa, comparado con placebo más paclitaxel

(HR=0,64 IC95 % [0,54; 0,75]; $p < 0,0001$), siendo el resultado estadísticamente significativo. Se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión en 1,5 meses, llegando a total de 4,4 meses (IC95 % [4,2; 5,3]) de supervivencia cuando se usó ramucirumab más paclitaxel, comparado con los 2,9 meses (IC95 % [2,8; 3,0]) de supervivencia que brindó el uso de placebo más paclitaxel.

Eventos adversos

Ambos grupos de tratamiento presentaron eventos adversos en la misma frecuencia (RR=1,01 IC95 % [0,68; 1,59]). Sin embargo, los pacientes que llegaron a presentar eventos adversos de grado⁹ 3, o superior, la frecuencia de éstos fue mayor en el grupo tratado con ramucirumab más paclitaxel (RR=1,30 IC95 % [1,18; 1,44]). La frecuencia de discontinuar el tratamiento por la presencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento (RR=1,04 IC95 % [0,68; 1,59]). El número de muertes por eventos adversos fue similar en los pacientes tratados con ramucirumab más paclitaxel (4 %, $n=13/327$) y en los tratados con placebo más paclitaxel (4,6 %, $n=15/329$), con un RR=0,87 (IC95 % [0,42; 1,80]). En ninguno de los casos la ETS reporta valores p .

Calidad de vida

Se realizó medición de esta variable con dos instrumentos: EORTC QLQ-C30 (Fayers, Bottomley, EORTC Quality of Life Group, & Quality of Life Unit, 2002) y EQ-5D-3L. El primero maneja un puntaje de 0 a 100 % y el segundo, un puntaje de -0,56 a 1. El grupo de pacientes que se trató con ramucirumab más paclitaxel presentó un puntaje QLQ-C30 basal de 0,75 y uno final de 0,61; por otro lado, el grupo de pacientes que se trató con placebo más paclitaxel presentó un puntaje basal de 0,75 y uno final de 0,60. Como se aprecia, tanto en el grupo control como en el experimental los puntajes QLQ-C30 de calidad de vida fueron similares. En ninguno de los casos la ETS reporta el efecto RR, el IC95 % ni valores p .

Estimación de costos

Los cálculos están estimados en la moneda (euro) que maneja Austria.

- 100 mg de ramucirumab cuesta 651 euros.
- Una persona que pese 70 kg va a necesitar $70 \text{ kg} \times 8 \text{ mg/kg} = 560 \text{ mg}$ de ramucirumab.
- El costo por administración será de aproximadamente 3'781 euros.
- El costo por ciclo de 28 días costará aproximadamente 7'562 euros.

⁹ La NCI describió los eventos adversos en grados de severidad, elaborando la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión v4.0. Se consideró un grado 1 como leve, un grado 2 como moderado, un grado 3 como severo, un grado 4 como de urgente intervención y un grado 5 como muerte asociada a evento adverso.

National Institute for Health Research – “*Ramucirumab in combination with paclitaxel for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after prior chemotherapy*”, 2014 (NIHR HSC, 2014)

El presente documento fue publicado en junio del 2014. La ETS realizada por NIHR evalúa el tratamiento de segunda línea con ramucirumab más paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado o de la unión esofagogástrica.

Los estudios que toma como base son los estudios RAINBOW (Wilke et al., 2014) y REGARD (Fuchs et al., 2014), en la actualidad ambos considerados como los estudios más grandes que evalúan el tratamiento de cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica con ramucirumab más paclitaxel y ramucirumab, respectivamente.

La ETS realizada por NIHR tuvo como desenlaces de interés a evaluar sobrevida global, sobrevida libre de progresión, respuesta objetiva del tumor, tiempo de progresión de la enfermedad, control de la enfermedad y eventos adversos. Ramucirumab se administra por vía EV en una dosis de 8mg/kg cada 2 semanas

Sobrevida global

El tratamiento con ramucirumab más paclitaxel aumentó la sobrevida global a 9,63 meses, comparado con el aumento a 7,36 meses que brindó el tratamiento de placebo más paclitaxel (HR=0,807 IC95 % [0,678; 0,962]; p=0,0169). Siendo el resultado estadísticamente significativo, quiere decir que se logró un aumento en la sobrevida global con el uso de ramucirumab más paclitaxel. El ramucirumab comparado al placebo aumentó la sobrevida, 5,2 meses frente a 3,8 meses respectivamente, con un HR=0,776 (IC95 % [0,603; 0,998]) y un p=0,047, evidenciando significancia estadística. Se concluye que se logró un aumento en la sobrevida global con el uso de ramucirumab.

Sobrevida libre de progresión

El tratamiento con ramucirumab más paclitaxel aumentó la sobrevida libre de progresión a 4,40 meses, comparado con el aumento a 2,86 meses que brindó el tratamiento de placebo más paclitaxel (HR=0,635 IC95 % [0,536; 0,752]; p<0,0001). Siendo el resultado estadísticamente significativo, quiere decir que se logró un aumento en la sobrevida libre de progresión con el uso de ramucirumab más paclitaxel. El ramucirumab comparado al placebo aumentó la sobrevida, 2,1 meses frente a 1,3 meses, respectivamente, con un HR=0,483 (IC95 % [0,376; 0,620]) y un p<0,0001. También siendo estadísticamente significativo se concluye que se logró un aumento en la sobrevida libre de progresión con el uso de ramucirumab.

Respuesta objetiva al tumor

El tratamiento con ramucirumab más paclitaxel aumentó la respuesta objetiva al tumor a un 28 %, comparado con el 16 % que brindó el tratamiento de placebo más paclitaxel ($p=0,0001$).

Tiempo de progresión de la enfermedad

El tratamiento con ramucirumab más paclitaxel aumentó retrata el tiempo de progresión de la enfermedad en 5,5 meses, comparado con el retraso en 3,0 meses que brindó el tratamiento de placebo más paclitaxel ($p<0,0001$).

Control de la enfermedad

El tratamiento con ramucirumab brindó un control de la enfermedad en un 40 %, comparado con el control en 23 % que brindó el tratamiento con placebo ($p<0,0001$).

Eventos adversos

La frecuencia de eventos adversos de grado 3, o superior, en el grupo de tratamiento con ramucirumab más paclitaxel y en el grupo de tratamiento con placebo más paclitaxel, respectivamente fue: neutropenia (40,7 % vs 18,8 %), leucopenia (17,4 % vs 6,7 %), hipertensión (14,1 % vs 2,4 %), anemia (9,2 % vs 10,3 %), fatiga (7,0 % vs 4,0 %), dolor abdominal (5,5 % vs 3,3 %), fiebre neutropénica (3,1 % vs 2,4 %), y astenia (5,5 % vs 3,3 %). La frecuencia de eventos adversos de grado 3, o superior, en el grupo de tratamiento con ramucirumab y en el grupo de tratamiento con placebo, respectivamente fue: hipertensión (7,6 % vs 2,6 %), fatiga (6,4 % vs 9,6 %), anemia (6,4 % vs 7,8 %), dolor abdominal (5,9 % vs 2,6 %), ascitis (4,2 % vs 4,3 %), disminución del apetito (3,4 % vs 3,5 %), sangrado (3,4 % vs 2,6 %), and hiponatremia (3,4 % vs 0,9 %). Ninguno de los resultados de eventos adversos se reportó RR, IC95 % ni valor p.

Estimación de costos

Los cálculos están estimados en la moneda que maneja el Reino Unido, la libra esterlina:

- Se reporta que todavía no se conoce el costo del ramucirumab, pero que la administración de paclitaxel en ciclo de 28 días es de 902 libras esterlinas

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – “*Ramucirumab (Cyramza) for Gastric Cancer*”, 2015 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015)

El presente documento fue publicado en septiembre del 2015. Esta ETS realizada por pCORD Expert Review Committee (pERC) tiene como objetivo evaluar el uso de ramucirumab en el tratamiento de cáncer gástrico. En esta ETS el grupo evaluador

concluye que al precio ofertado a ramucirumab más paclitaxel no resulta ser costo-efectivo. Sin embargo, decide recomendar su uso condicional a una mejora en la costo-efectividad.

Los estudios que toma como base son los estudios RAINBOW (Wilke et al., 2014) y REGARD (Fuchs et al., 2014), ambos evalúan el tratamiento de cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica con ramucirumab más paclitaxel y ramucirumab, respectivamente. También hace uso del reporte de la EMA CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2014).

En esta ETS realizada se evaluó la sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos.

Sobrevida global

El tratamiento con ramucirumab más paclitaxel aumentó la sobrevida global a 9,6 meses, comparado con el aumento a 7,4 meses que brindó el tratamiento de placebo más paclitaxel (HR=0,81 IC95% [0,68; 0,96]; p<0,017). Siendo el resultado estadísticamente significativo, quiere decir que se logró un aumento en la sobrevida global con el uso de ramucirumab más paclitaxel.

Sobrevida libre de progresión

El tratamiento con ramucirumab más paclitaxel aumentó la sobrevida libre de progresión a 4,40 meses, comparado con el aumento a 2,9 meses que brindó el tratamiento de placebo más paclitaxel (HR=0,64 IC95% [0,54; 0,75]; p<0,0001). Siendo el resultado estadísticamente significativo, quiere decir que se logró un aumento en la sobrevida libre de progresión con el uso de ramucirumab más paclitaxel.

Calidad de vida

La calidad de vida fue evaluada con dos instrumentos: el EORTC QLQ-C30 y el EQ-5D. Con el instrumento EORTC QLQ-C30, las escalas de rol emocional (HR=0,64 IC95 % [0,49; 0,84]) y náuseas y vómitos (HR=0,75 IC95 % [0,57; 0,97]) prolongaron el tiempo de deterioro de la calidad de vida en el grupo ramucirumab más paclitaxel. No reporta el valor p, pero por el IC95 % se observa significancia estadística; quiere decir que se logró una prolongación del tiempo de deterioro de la calidad de vida con el rol emocional y las náuseas y vómitos, con el uso de ramucirumab más paclitaxel.

Eventos adversos

El 99 % de pacientes padeció de eventos adversos en el grupo de ramucirumab más paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel. La frecuencia de eventos adversos de grado 3, o superior, en el grupo de tratamiento con ramucirumab más paclitaxel y en

el grupo de tratamiento con placebo más paclitaxel, respectivamente fue 81,7 % vs 62,6 %. El reporte de EMA CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2014) refiere que la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento por la presencia de eventos adversos fue de 31,2 % en el grupo ramucirumab más paclitaxel frente a 24,3 % en el grupo placebo más paclitaxel. Por otro lado, el estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014) refiere un 12 % para el grupo ramucirumab más paclitaxel y un 11 % para el grupo placebo más paclitaxel. Los eventos adversos más frecuentes de grado 3, o superior, en el grupo de ramucirumab más paclitaxel fueron neutropenia (40,7 %), leucopenia (17,4 %), hipertensión (14,7 %) y fatiga (11,9 %). Ninguno de los resultados de eventos adversos se reportó RR, IC95 % ni valor p.

National Institute for Health and Care Excellence – “*Ramucirumab for treating advance gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy*”, 2016 (National Institute for Health and Care Excellence, 2016)

El presente documento fue publicado en enero del 2016. Esta ETS realizada por NICE tiene como objetivo evaluar el uso de ramucirumab en el tratamiento de cáncer gástrico avanzado o adencarcinoma de la unión esofagogástrica, previamente tratado con quimioterapia. Luego de realizar esta evaluación el comité evaluador de NICE concluye que ramucirumab en monotorepia o en combinación con placlitaxel no resulta en una alternativa costo-efectiva dentro del servicio de salud del Reino Unido.

Los estudios que toma como base son los estudios RAINBOW (Wilke et al., 2014) y REGARD (Fuchs et al., 2014), ambos evalúan el tratamiento de cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica con ramucirumab más paclitaxel y ramucirumab, respectivamente. También toma en cuenta la crítica realizada por ERG.

Se reporta que más interesante le fue extrapolar los resultados del grupo 1 de RAINBOW, conformados por Europa, Israel, USA y Australia, a su población de Inglaterra, dado la presencia de ingleses en dicho grupo. De esta forma, la sobrevida global en el grupo 1 fue mayor en los tratados con ramucirumab más paclitaxel (2,66 meses), comparado con placebo más paclitaxel. Lo mismo ocurrió para la sobrevida libre de progresión (1,41 meses).

La ETS realizada por NICE elabora su propio NMA, con el objetivo de comparar ramucirumab más paclitaxel frente al mejor cuidado de soporte y docetaxel. Para ello, NICE incluyó a 5 ensayos clínicos que comparaban: ramucirumab más paclitaxel vs placebo más paclitaxel (Wilke et al., 2014), docetaxel vs mejor cuidado de soporte (Ford

et al., 2014), irinotecan vs paclitaxel (Hironaka et al., 2013), irinotecan vs mejor cuidado de soporte (Thuss-Patience et al., 2011) y PEP2 vs irinotecan vs docetaxel (Roy et al., 2013). Los resultados de la comparación indirecta sugirieron que el ramucirumab más paclitaxel se asoció con un aumento de la supervivencia global en comparación con el mejor cuidado de soporte (HR=0,34 IC95 % [0,17; 0,71], irinotecan (HR=0,72 IC95 % [0,52; 0,99]) y paclitaxel (HR=0,81 IC95 % [0,68; 0,96]); mas no con docetaxel (HR=0,51 IC95 % [0,23; 1,13]) y FOLFIRI (HR=0,86 IC95 % [0,45; 1,65]). El único estudio tomando en cuenta para el presente dictamen fue el estudio RAINBOW de (Wilke et al., 2014) ya que respondía a la pregunta PICO.

NICE recoge la crítica del ERG (Büyükkaramikli et al., 2017), la cual se trata de una revisión a cargo de KSR y de la Universidad de Erasmus de Rotterdam. En dicha revisión se recoge la evidencia de efectividad clínica y coste de ramucirumab solo o con paclitaxel de la empresa fabricante del medicamento (Eli Lilly and Company), la revisión de la literatura respecto al medicamento y las decisiones de la ETS del mismo NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2016). ERG consideró que el NMA de NICE debe ser tomado con cautela ya que existen grandes diferentes en la incidencia de cáncer gástricos en las poblaciones incluidas en el análisis, lo cual generaría una gran heterogeneidad.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

El estudio pivote es el estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014), ensayo con ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01170663. El estudio de (Al-Batran et al., 2016) es un sub-estudio de RAINBOW, siendo ambos de interés para responder a nuestra pregunta PICO.

Wilke H, et al (2014) – “*Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial*” (Wilke et al., 2014)

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de ramucirumab más paclitaxel en pacientes con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión esofagogástrica con enfermedad progresiva después de la quimioterapia combinada de primera línea. Es un estudio pivote que cuenta con 3 publicaciones adicionales, dos en relación a análisis de subgrupos del ensayo y una en relación a la calidad de vida. Esta última, por ser de relevancia en relación a la pregunta PICO se describe más adelante.

Se trata de un ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico financiando por Eli Lilly Company y realizado por investigadores de diversas partes del mundo. Durante 21 meses (23 de diciembre del 2010 a 23 de septiembre del 2012) fueron seleccionados 794 pacientes de 170 centros de 27 países ubicados en América Norte y Sur, Europa, Asia y Australia. Luego de ser sometidos a los criterios de inclusión y exclusión, sólo 665 formaron parte del estudio. Los 665 fueron asignados de forma aleatoria a uno de los dos brazos de tratamiento: “ramucirumab más paclitaxel” con 330 pacientes vs “placebo más paclitaxel” con 335 pacientes.

Se consideraron como criterios de inclusión tener una edad mayor o igual a 18 años, padecer de adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica localmente avanzado con metástasis o no resecable, documentación objetiva radiológica o clínica de enfermedad progresiva dentro de los cuatro meses de la última dosis del doblete de primera línea: platino más fluoropirimidina con o sin antraciclina, estado de performance ECOG 0 o 1 y evaluación de la enfermedad medible o no medible (definida con criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos [RECIST]). Como criterios de exclusión se consideraron tener cáncer gástrico escamoso o indiferenciado, perforación gastrointestinal, fístula o cualquier evento arterial tromboembólico dentro de los seis meses, o cualquier sangrado gastrointestinal significativo o cualquier tromboembolismo venoso significativo dentro de los tres meses previos a la aleatorización e hipertensión mal controlada. Hubo tres pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión a su cabalidad, pero, como se trató de un estudio por intención a tratar, los datos de dichos tres pacientes también fueron evaluados.

El grupo intervención fue ramucirumab (dosificado con 8 mg por vía EV en los días 1 y 15) más paclitaxel (dosificado con 80 mg/m² por vía EV en los días 1, 8 y 15); por otro lado, el grupo control fue placebo (dosificado por vía EV en los días 1 y 15) más paclitaxel (dosificado con 80 mg/m² por vía EV en los días 1, 8 y 15); ambos grupos administrados en un ciclo de 28 días. La aleatorización en cada grupo fue estratificada en región geográfica (región 1: Europa, Israel, Australia y USA; región 2: Argentina, Brasil, Chile y México; región 3: Japón, Corea del Sur, Hong Kong, Singapore y Taiwan), tiempo de progresión después de la primera dosis de quimioterapia (<6 meses vs. ≥6 meses) y medición del tumor (medible vs. no medible). Los pacientes, el equipo médico e investigador y los estadísticos estaban cegados al tipo de medicamento administrado.

La eficacia fue evaluada a través de los resultados de sobrevida; la seguridad, a través de los resultados de eventos adversos. También se reportó resultados de calidad de vida, la cual se evaluó cada seis semanas, hasta la progresión de la enfermedad, mediante el puntaje brindado por las encuestas EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-3L. Para los cálculos de seguridad no fueron considerados nueve pacientes por no haber sido

expuestos a alguno de los tratamientos, quedando el grupo de ramucirumab más paclitaxel con 327 pacientes y el grupo de placebo más paclitaxel con 329 pacientes.

Los desenlaces evaluados fueron sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, tasa de control de la enfermedad, calidad de vida, inmunogenicidad al ramucirumab y eventos adversos. La inmunogenicidad al ramucirumab no será comentada por no responder a la pregunta PICO. La sobrevida global se definió como el tiempo de vida desde la aleatorización hasta la muerte; la sobrevida libre de progresión se definió como el tiempo de vida desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte; la tasa de respuesta objetiva al tumor se definió como la proporción de pacientes que en el RECIST fueron catalogados como respuesta completa o respuesta parcial; la tasa de control de la enfermedad se definió como la proporción de pacientes que en el RECIST fueron catalogados como respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable; la calidad de vida fue medido mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 (puntaje del 0 al 100, siendo mejor los valores más altos) o EQ-5D-3L (puntaje de -0,56 al 1, siendo menor los valores más cercanos a la unidad) y definida por sus puntajes.

Sobrevida global

Se trabajó con un total de 665 pacientes por intención a tratar. La mediana de la sobrevida global en el grupo ramucirumab más paclitaxel (9,6 meses IC95 % [8,5; 10,8]) fue mayor al del placebo más paclitaxel (7,4 meses IC95 % [6,3; 8,4]), con un HR=0,807 IC95 % (0,678; 0,962) y un p=0,017. A los seis meses se estima una sobrevida global en 72 % (IC95 % [66; 76]) para el grupo ramucirumab más paclitaxel y en 57 % (IC95 % [51; 62]) para el grupo placebo más paclitaxel; no reporta valor p. A los 12 meses se estima una sobrevida global en 40% (IC95% [35; 45]) para el grupo ramucirumab más paclitaxel y en 30 % (IC95 % [25; 35]) para el grupo placebo más paclitaxel; no reporta HR ni valor p.

Sobrevida libre de progresión

La mediana de la sobrevida libre de progresión en el ramucirumab más paclitaxel (4,4 meses IC95 % [4,2; 5,3]) fue mayor al del grupo placebo más paclitaxel (2,9 meses IC95 % [2,8; 3,0]), con un HR=0,635 IC95 % (0,536; 0,752) y un p<0,0001. A los seis meses se estima una sobrevida libre de progresión en 36 % (IC95 % [31; 41]) para el grupo ramucirumab más paclitaxel y en 17 % (IC95 % [13; 22]) para el grupo placebo más paclitaxel; no reporta valor p. A los nueve meses se estima una sobrevida libre de progresión en 22 % (IC95 % [17; 27]) para el ramucirumab más paclitaxel y en 10 % (IC95 % [7; 14]) para el grupo placebo más paclitaxel, no reporta HR ni valor p.

Eventos adversos

No fueron considerados nueve pacientes y se trabajó con una población de 656, quedando el grupo de ramucirumab más paclitaxel con 327 pacientes y el grupo de placebo más paclitaxel con 329 pacientes.

La frecuencia de efectos adversos en el grupo ramucirumab más paclitaxel fue igual en un 98 % a la frecuencia de eventos adversos en el placebo más paclitaxel. Sin embargo, al administrarse ramucirumab más paclitaxel, la frecuencia de eventos adversos de grado 3, o superior, fue mayor a la administrada con placebo más paclitaxel, 81 % vs. 63 %, respectivamente. A parte, el 12 % (n=39) de pacientes tratados en el grupo ramucirumab más paclitaxel y el 11 % (n=38) de pacientes tratados en el grupo placebo más paclitaxel discontinuaron el tratamiento a causa de los eventos adversos. A señalar, que la principal causa de discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (72 % [n=236 de 330] en el grupo ramucirumab más paclitaxel y 76 % [n=255 de 335] en el grupo placebo más paclitaxel). En el ramucirumab más paclitaxel, los eventos adversos más frecuentes de grado de 3 y 4 fueron la neutropenia y la leucopenia; de sólo grado 3, el más frecuente fue la hipertensión. Sin embargo, la incidencia de neutropenia febril fue similar en ambos grupos de tratamiento (3 % vs. 2 %).

La neuropatía fue más común, sin predominancia de algún grado, en el grupo ramucirumab más paclitaxel. En orden decreciente, los eventos adversos de grado 3 o 4 del grupo ramucirumab más paclitaxel con una frecuencia mayor o igual al 10 % son: neutropenia (31 %), leucopenia (18 %), hipertensión (14 %), progresión neoplásica (14 %), fatiga (12 %), anemia (9 %), neuropatía (8 %), dolor abdominal (6 %), diarrea (4 %) y ascitis (3 %). Sin embargo, los eventos adversos que probablemente esté relacionados con el uso de ramucirumab son hipertensión, proteinuria, sangrados y hemorragias. En ninguno de los casos se reporta IC95 %, ni valores p.

Calidad de vida

Al igual que la sobrevida global, se trabajó con un total de 665 pacientes por intención a tratar. Los resultados del cuestionario EORTC QLQ-C30 emitieron 61,5 y 58,0 puntos en la evaluación basal del grupo ramucirumab más paclitaxel y placebo más paclitaxel, respectivamente. Los puntajes finales fueron 49,0 para el grupo ramucirumab más paclitaxel y 48,3 para el grupo placebo más paclitaxel. Los resultados del cuestionario EQ-5D-3L emitieron 0,75 puntos para ambos grupos de tratamiento. Los puntajes finales fueron 0,61 para el grupo ramucirumab más paclitaxel y 0,60 para el placebo más paclitaxel. El autor no hace mención de ningún porcentaje, intervalo de confianza, ni de ningún valor p.

Se evaluó la validez interna con la herramienta Cochrane (Higgins et al., 2011) obteniendo una calificación de bajo riesgo de sesgo. Dentro de las limitaciones a considerar se tiene que los resultados de sobrevida global y sobrevida libre de progresión son modestos y los resultados de eventos adversos y calidad de vida no muestran un estimado o valor p de significancia estadística.

Al-Batran, et al (2016) – “Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma” (Al-Batran et al., 2016)

Se trata de análisis adicionales a los previamente descritos, en relación a la calidad de vida evaluada en el estudio RAINBOW. El objetivo es detallar el impacto del ramucirumab más paclitaxel como tratamiento de segunda línea en la calidad de vida y estado de performance de los pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión esofagogástrica.

Se utilizó la base de datos del estudio RAINBOW (n=665) (Wilke et al., 2014), con la finalidad de evaluar la calidad de vida. Cabe resaltar que los cálculos del estudio fueron realizados con los 665 pacientes de intención a tratar. La calidad de vida fue evaluada a través de las puntuaciones de los instrumentos EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-3L, ya explicados líneas arriba.

Los desenlaces evaluados fueron tiempo de deterioro de la calidad de vida y tiempo de deterioro del estado de performance. Se definió como tiempo de deterioro de la calidad de vida como al tiempo al primer empeoramiento mayor o igual a 10 puntos en el cuestionario EORTC QLQ-C30. El tiempo de deterioro del estado del performance se definió como el tiempo al primer empeoramiento mayor o igual a 2 puntos en la escala ECOG (Oken et al., 1982).

Calidad de vida

En cuanto al tiempo de deterioro de la calidad de vida, se evaluó la probabilidad de retraso de aparición de cada uno de los 15 dominios del instrumento EORTC QLQ-C30 entre el grupo ramucirumab más paclitaxel vs. el grupo placebo más paclitaxel. Los dominios que son más susceptibles a retrasar su aparición en el grupo ramucirumab más paclitaxel son el rol emocional (HR=0,642 IC95 % [0,491; 0,840]) y las náuseas y vómitos (HR=0,746 IC95 % [0,574; 0,969]); sin embargo, el dominio diarrea es más susceptible de aparecer de manera más prematura (HR=1,333 IC95 % [1,007; 1,764]). El resto de los 12 parámetros dieron una significancia estadística no significativa. En ningún de los casos se reporta valores p.

Estado de *performance*

En cuanto al tiempo de deterioro del estado de *performance*, el grupo de ramucirumab más paclitaxel) presentó un retraso en la modificación del ECOG en un valor mayor o igual a 2 al compararlo con el grupo control (HR=0,798; p=0,0941). No reporta IC95 % del HR.

Se evaluó la validez interna con la herramienta Cochrane (Higgins et al., 2011) obteniendo una calificación de bajo riesgo de sesgo. El único parámetro que fue calificado con riesgo de sesgo alto fue el sesgo de notificación. Esto debido a que el estudio no menciona el tiempo en meses del deterioro de la calidad de vida y del estado de *performance*.

Dentro de las limitaciones a considerar se tiene que una gran cantidad de pacientes del grupo control discontinuaron el tratamiento en momentos tempranos del estudio. Adicionalmente, no queda claro en que se traducen los resultados obtenidos de calidad de vida, ya que en el análisis realizado en relación al retraso en el deterioro según cada uno de los 15 dominios que conforman al cuestionario EORTC QLQ-C30, solo se observó una diferencia estadísticamente significativa en 3 de los dominios. Así, se observa que en el grupo de ramucirumab más paclitaxel hay un retraso en aparición de las náuseas y vómitos y en el deterioro del rol emocional, por otro lado, la diarrea se presenta de forma más prematura. Adicionalmente, es de notar que los intervalos de confianza de estos de los estimados de estos tres dominios son bastantes cercanos al valor nulo de asociación (valor 1). Por último, se considera que el decidir hacer un análisis de tiempo a evento es controversial en desenlaces como calidad de vida, debido a que los síntomas cambian en el tiempo y estos podrían más bien merecer un análisis de medidas repetidas. Por otro lado, la elección del modelo de Cox para el cálculo de HR de las curvas de tiempo de deterioro según estado de *performance* resultó no ser el adecuado, debido a que no se cumple el supuesto del hazard proporcional (según lo observado en los gráficos de Kaplan-Meier). De igual forma, tampoco hay reportes de valores p en el tiempo de deterioro de la calidad de vida. Todo lo mencionado hace que los resultados sean poco claros, con la imposibilidad de afirmar una mejora de la calidad de vida con la terapia de ramucirumab más paclitaxel.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible en la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del ramucirumab más paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino. Así, se identificaron seis GPC, cuatro ETS y dos ECA.

En relación a las GPC seleccionadas, la guía japonesa (Japanese Gastric Cancer Association, 2017) menciona que la quimioterapia de segunda línea está indicada para los pacientes con diagnóstico clínico y patológico de cáncer gástrico no resecable, recurrente o metastásico, cuyo estado general y funciones orgánicas están conservadas. Los regímenes que recomienda son con docetaxel, irinotecan, paclitaxel o ramucirumab más paclitaxel. Todos los tratamientos señalados están catalogados con categoría de recomendación 1, orientados a ser usados de forma indistinta para los pacientes con cáncer gástrico que cumplan las características señaladas líneas arriba.

Las guías NCCN de cáncer gástrico y de esófago (NCCN Guidelines, 2017b, 2017a) comparten los mismos postulados en cuanto al manejo de cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica, considerando a ramucirumab más paclitaxel como un terapia igual de recomendada como el uso de taxanos (docetaxel o paclitaxel). La GPC europea ESMO para el manejo de cáncer gástrico (Smyth et al., 2016) también sustenta el uso de ramucirumab más paclitaxel en el estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014) y tiene un nivel de evidencia y grado de recomendación tan igual como el paclitaxel. Asimismo, la guía europea ESMO para el manejo de cáncer de esófago (Lordick et al., 2016) hace referencia a la guía de ESMO de cáncer gástrico en relación al tratamiento. Por otro lado, la guía italiana (De Manzoni et al., 2017) para el manejo de cáncer gástrico no incluye el uso de ramucirumab más paclitaxel como una alternativa de tratamiento. Todas las guías presentan un escaso rigor metodológico según el dominio 3 del AGREE II, siendo NCCN la única que cumple con un mayor número de criterios de dicho dominio.

Así, se observa que cinco de las seis GPC incluidas recomiendan dentro de sus alternativas de tratamiento el uso de ramucirumab en combinación con paclitaxel. Sin embargo, esta alternativa esta gradada con el mismo nivel de evidencia y tienen la misma fuerza de recomendación que la demás alternativas propuestas, como son docetaxel, paclitaxel en monoterapia, e irinotecán, las cuales se incluyen dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, como se mencionó al inicio del presente

documento. Todas las GPC usan como principal evidencia el ensayo RAINBOW (Wilke et al., 2014), cuyos resultados son la principal evidencia del presente dictamen.

Las ETS consideradas coinciden en que todas han evaluado los resultados de los estudios RAINBOW (Wilke et al., 2014) y REGARD (Fuchs et al., 2014). Este último, no es incluido en el presente dictamen, tal como se menciona en la sinopsis, debido a que evalúa ramucirumab en monoterapia y no en combinación con paclitaxel tal como en la pregunta PICO de interés. La ETS realizada por NICE no recomienda el uso de ramucirumab más paclitaxel dentro del Reino Unido por no considerarla una alternativa costo-efectiva. Asimismo, la ETS de CADTH condiciona la recomendación de uso dentro de Canadá sólo si se mejora la costo-efectividad de dicha combinación. Por otro lado, la ETS de LBI-HTA y de NIHR vuelven a reportar los resultados obtenidos en el estudio RAINBOW (Wilke et al., 2014) y REGARD (Fuchs et al., 2014), coincidiendo en la existencia de mejoras en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión, pero refieren que no hay evidencia suficientemente fuerte en los beneficios que pueda traer en la calidad de vida o en la disminución de los eventos adversos, no hacen mención en relación a si la combinación de ramucirumab más paclitaxel sería o no una alternativa costo-efectiva.

Como se mencionó previamente, todas las guías y ETS se basan en los resultados del ensayo RAINBOW como principal evidencia de uso de ramucirumab en combinación con paclitaxel; el cual es el único ensayo clínico de fase III, realizado en la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Este ensayo tiene cuatro publicaciones, de las cuales dos son el reporte de análisis de sub-grupos, y uno es el reporte en torno a la evaluación de la calidad de vida. En el presente dictamen se incluye la publicación principal del ensayo (Wilke et al., 2014) y la publicación de calidad de vida (Al-Batran et al., 2016, p.), ya que las otras dos publicaciones no son de relevancia en torno a la pregunta PICO de interés.

En la publicación principal en torno al ensayo RAINBOW (Wilke et al., 2014) se menciona que el ensayo incluyó a 665 pacientes y su objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad del ramucirumab más paclitaxel vs placebo más paclitaxel en pacientes con cáncer gástrico o adenocarcinoma de la unión esofagogástrica localmente avanzado e irreseccable o metastásico, con progresión de la enfermedad luego de terapia de primera línea con quimioterapia a base platinos y fluoropirimidinas con o sin antraciclina; siendo la población de la pregunta PICO del presente dictamen la misma con la diferencia no de incluir tratamiento previo con antraciclinas. Sin embargo, a pesar de que el ensayo RAINBOW incluye una proporción de pacientes que había utilizado previamente antraciclinas y terapias anti HER2 y EGFR, la mayoría de pacientes (alrededor del 75 %) sólo habían utilizado tratamiento previo a base de fluoropirimidinas y sales de platino, tal como la población PICO de interés del presente dictamen.

El estudio muestra un modesto aumento en la mediana de supervivencia global de 2,2 meses, en el grupo de pacientes que recibió ramucirumab más paclitaxel (9,6 meses IC95 % [8,5; 10,8]) comparado al grupo que se manejó con placebo más paclitaxel (7,4 meses IC95 % [6,3; 8,4]); con un HR=0,807 (IC95 % [0,678; 0,962]) y un p=0,017. También hubo aumento en la supervivencia libre de progresión de 1,5 meses, con una mediana de 4,4 meses (IC95 % [4,2; 5,3]) para el grupo ramucirumab más paclitaxel y una mediana de 2,9 meses (IC95 % [2,8; 3,0]) para el grupo de placebo más paclitaxel, con un HR=0,635 (IC95 % [0,536; 0,752]) y un p<0,0001.

En relación a los resultados de calidad de vida, si bien el autor reporta que hubo mejora en el grupo de ramucirumab más paclitaxel, no existe una evidencia suficiente que justifique dichas afirmaciones. Sólo 3 de los 15 dominios del cuestionario EORTC QLQ-C30 fueron significativos en el retraso del deterioro de la calidad de vida con el uso de ramucirumab más paclitaxel, lo cual no implica que estos sean clínicamente relevantes. Así, para el grupo que recibió ramucirumab más paclitaxel las náuseas y vómitos, y el rol emocional demoraron en aparecer; mientras que las diarreas aparecieron de forma temprana. Adicionalmente, es de notar que para estos tres dominios que resultaron ser estadísticamente significativos, los intervalos de confianza son bastantes cercanos al valor nulo de asociación (valor 1). Por otro lado, el análisis de tiempo a evento realizado para obtener dichos resultados es controversial en desenlaces como la calidad de vida, debido a que los síntomas son cambiantes a través del tiempo con lo cual quizá sería más apropiado realizar un análisis de medidas repetidas. Adicionalmente, los gráficos de Kaplan-Meier evidencian el cruce de las curvas de tiempo de deterioro según en el estado de *performance* entre ambos grupos de tratamiento, lo cual indica el incumplimiento del supuesto de hazard proporcional (supuesto que es requisito para realizar el modelo de Cox). Por último, en cuando a los eventos adversos, a pesar de no haberse realizado análisis estadísticos, se observa mayor frecuencia de eventos adversos de grado de severidad 3 a más en el grupo tratado con ramucirumab más paclitaxel (81 % vs. 63 %).

En consecuencia, debido a la modesta ganancia de supervivencia global y supervivencia libre de progresión a favor del grupo tratado con ramucirumab más paclitaxel, en 2.2 meses y 1,5 meses, respectivamente, sumado a la falta de claridad en relación a si efectivamente existe un beneficio en términos de calidad de vida y el aumento en la frecuencia de eventos adversos de grado de severidad de 3 a más en el grupo de ramucirumab más paclitaxel; se concluye que no es claro la razón riesgo/beneficio. Así, no existen argumentos técnicos que respalden que el esquema de tratamiento con ramucirumab más paclitaxel suponga un beneficio adicional con respecto al tratamiento sólo con paclitaxel en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica

metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y de platino.

Adicionalmente, en la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2017) cuenta con paclitaxel, docetaxel, e irinotecán como opciones de tratamiento para estos pacientes. Estos medicamentos son sugeridos por las GPC internacionales, tal como se describe en la sección de resultados, con la misma fuerza de recomendación a ramucirumab más paclitaxel.

VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta la fecha en relación al uso de ramucirumab más paclitaxel para el tratamiento del cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino.
- A la fecha, toda la evidencia identificada en relación a la pregunta PICO de interés recae en los resultados del estudio RAINBOW. La falta de claridad, en cuanto a los resultados de calidad de vida, el aumento de la frecuencia de los eventos adversos de grado de severidad de 3 a más en el grupo de ramucirumab más paclitaxel, sumados al modesto aumento en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión obtenida para este mismo grupo, no permiten tener claro el balance riesgo beneficio. Con lo cual no existen argumentos técnicos que respalden que el esquema de tratamiento con ramucirumab más paclitaxel suponga un beneficio adicional con respecto al uso de paclitaxel como monoterapia en el tratamiento del cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino.
- Adicionalmente, en la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud disponen de varias alternativas de tratamiento de segunda línea como paclitaxel, docetaxel, e irinotecán; las cuales al igual que la tecnología evaluada son recomendadas por las guías de práctica clínica internacionales para el manejo de pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión esofagogástrica con la misma fuerza de recomendación.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de ramucirumab más paclitaxel en el tratamiento del cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica metastásico o localmente avanzado irresecable, con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia de primera línea a base de fluoropirimidinas y sales de platino.

VII. RECOMENDACIONES

La evidencia disponible hasta la fecha no muestra un beneficio claro en los desenlaces de relevancia para el paciente, al adicionar ramucirumab a paclitaxel. Asimismo, en la actualidad, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se encuentran varias alternativas de tratamiento de segunda línea recomendadas dentro de las GPC internacionales con la misma fuerza de recomendación, tales como docetaxel, paclitaxel, e irinotecán.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ajani, J. A., Ilson, D. H., Daugherty, K., Pazdur, R., Lynch, P. M., & Kelsen, D. P. (1994). Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(14), 1086-1091.
- Al-Batran, S.-E., Van Cutsem, E., Oh, S. C., Bodoky, G., Shimada, Y., Hironaka, S., ... Wilke, H. (2016). Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(4), 673-679. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv625>.
- Albertsson, M., Johansson, B., Friesland, S., Kadar, L., Letocha, H., Frykholm, G., & Wagenius, G. (2007). Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 24(4), 407-412.
- Assersohn, L., Brown, G., Cunningham, D., Ward, C., Oates, J., Waters, J. S., ... Norman, A. R. (2004). Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 15(1), 64-69.
- Badiani, B., Maratea, D., & Messori, A. (2015). Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis. *World Journal of Clinical Oncology*, 6(4), 73-79. <https://doi.org/10.5306/wjco.v6.i4.73>
- Bendell, J., & Yoon, H. H. (2017). Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. *Waltham (MA): UpToDate*.
- Büyükkaramikli, N. C., Blommestein, H. M., Riemsma, R., Armstrong, N., Clay, F. J., Ross, J., ... Al, M. J. (2017). Ramucirumab for Treating Advanced Gastric Cancer or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma Previously Treated with Chemotherapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0528-y>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2015). Ramucirumab (Cyramza) for Gastric Cancer. *CADTH*. Recuperado a partir de <https://www.cadth.ca/cyramza-advanced-gc-or-gej-adenocarcinoma-details>
- Chang, Y. R., Han, D. S., Kong, S.-H., Lee, H.-J., Kim, S. H., Kim, W. H., & Yang, H.-K. (2012). The value of palliative gastrectomy in gastric cancer with distant metastasis.

Annals of Surgical Oncology, 19(4), 1231-1239. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2056-x>

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2014). *CHMP assessment report: Cyramza*. London: European Medicines Agency: European Medicines Agency. Recuperado a partir de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002829/WC500180726.pdf

De Manzoni, G., Marrelli, D., Baiocchi, G. L., Morgagni, P., Saragoni, L., Degiuli, M., ... Roviello, F. (2017). The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer*, 20(1), 20-30. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0615-3>

DIGEMID - Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (s. f.). Registro Sanitario de Producto Farmacéuticos. Recuperado 22 de agosto de 2017, a partir de <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.asp>

Dykewicz, C. A., Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, & American Society of Blood and Marrow Transplantation. (2001). Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(2), 139-144. <https://doi.org/10.1086/321805>

Fayers, P., Bottomley, A., EORTC Quality of Life Group, & Quality of Life Unit. (2002). Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 38 Suppl 4, S125-133.

FDA. (2014a). *Approval Cyramza* (No. 125477Orig1s000). Recuperado a partir de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125477Orig1s000SumR.pdf

FDA. (2014b). *Label Cyramza*. Recuperado a partir de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125477lbl.pdf

Ford, H. E. R., Marshall, A., Bridgewater, J. A., Janowitz, T., Coxon, F. Y., Wadsley, J., ... COUGAR-02 Investigators. (2014). Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 15(1), 78-86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)

Fuchs, C. S., Moore, M. R., Harker, G., Villa, L., Rinaldi, D., & Hecht, J. R. (2003). Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of

metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(5), 807-814. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.058>

Fuchs, C. S., Tomasek, J., Yong, C. J., Dumitru, F., Passalacqua, R., Goswami, C., ... REGARD Trial Investigators. (2014). Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 383(9911), 31-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)

Harvey, R. C. (2017). Second-line Treatments for Advanced Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis of Overall Survival Using Parametric Modelling Methods. *Oncology and Therapy*, 5(1), 53-67. <https://doi.org/10.1007/s40487-017-0048-0>

Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

Hironaka, S., Ueda, S., Yasui, H., Nishina, T., Tsuda, M., Tsumura, T., ... Hyodo, I. (2013). Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(35), 4438-4444. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>

Ilson, D. H., Wadleigh, R. G., Leichman, L. P., & Kelsen, D. P. (2007). Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 18(5), 898-902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm004>

INEN. (2017). Datos epidemiológicos. Recuperado 11 de septiembre de 2017, a partir de <http://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2017). Petitorio Farmacológico ESSALUD. Resolución N°04-IETSI-ESSALUD-2017. Recuperado a partir de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/compilacion_petitorio_farmacologico_ESSALUD_2017.pdf

Japanese Gastric Cancer Association. (2017). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*, 20(1), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0622-4>

Jass, J. R., Sobin, L. H., & Watanabe, H. (1990). The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*, 66(10), 2162-2167.

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>.

Jeong, O., Park, Y. K., Choi, W. Y., & Ryu, S. Y. (2014). Prognostic significance of non-curative gastrectomy for incurable gastric carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 21(8), 2587-2593. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3638-1>

Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., Obermannová, R., & Arnold, D. (2016). Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 27(suppl_5), v50-v57. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw329>.

Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). (2015). Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction carcinoma. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut Fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). *Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology*, 54.

Mariette, C., Bruyère, E., Messenger, M., Pichot-Delahaye, V., Paye, F., Dumont, F., ... FREGAT Working Group. (2013). Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? *Annals of Surgical Oncology*, 20(4), 1240-1249. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2687-6>.

Morales Q., O., & Sánchez L., J. (1996). Algunos aspectos epidemiológicos de cáncer de estómago. *Acta cancerol*, 26(1), 19-24. Recuperado a partir de <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!sisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=177952&indexSearch=ID>.

Muro, K., Oh, S. C., Shimada, Y., Lee, K.-W., Yen, C.-J., Chao, Y., ... Ohtsu, A. (2016). Subgroup analysis of East Asians in RAINBOW: A phase 3 trial of ramucirumab plus paclitaxel for advanced gastric cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(3), 581-589. <https://doi.org/10.1111/jgh.13153>.

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. *NICE*. Recuperado a partir de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378>.

NCCN Guidelines. (2017a). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2017. *National Comprehensive Cancer Network*, 131.

NCCN Guidelines. (2017b). Gastric Cancer. Versión 2.2017. *National Comprehensive Cancer Network*, 114.

NIHR HSC. (2014). Ramucirumab in combination with paclitaxel for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after prior chemotherapy. *Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review*.

Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), 649-655.

Roy, A. C., Park, S. R., Cunningham, D., Kang, Y. K., Chao, Y., Chen, L. T., ... de Gramont, A. (2013). A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(6), 1567-1573. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt002>.

Shitara, K., Muro, K., Shimada, Y., Hironaka, S., Sugimoto, N., Komatsu, Y., ... Ohtsu, A. (2016). Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 19(3), 927-938. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0559-z>.

Shridhar, R., Almhanna, K., Hoffe, S. E., Fulp, W., Weber, J., Chuong, M. D., & Meredith, K. L. (2013). Increased survival associated with surgery and radiation therapy in metastatic gastric cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*, 119(9), 1636-1642. <https://doi.org/10.1002/cncr.27927>.

Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 27(suppl_5), v38-v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>.

Spratlin, J. L., Cohen, R. B., Eadens, M., Gore, L., Camidge, D. R., Diab, S., ... Eckhardt, S. G. (2010). Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(5), 780-787. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.7537>.

Sym, S. J., Hong, J., Park, J., Cho, E. K., Lee, J. H., Park, Y. H., ... Shin, D. B. (2013). A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 71(2), 481-488. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-2027-3>.

Sym, S. J., Ryu, M.-H., Lee, J.-L., Chang, H. M., Kim, T. W., Lee, S. S., ... Kang, Y.-K. (2008). Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *American Journal of Clinical Oncology*, 31(2), 151-156. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31815878a2>.

Thuss-Patience, P. C., Kretschmar, A., Bichev, D., Deist, T., Hinke, A., Breithaupt, K., ... Reichardt, P. (2011). Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 47(15), 2306-2314. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>.

Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S.-C., Bodoky, G., Shimada, Y., ... RAINBOW Study Group. (2014). Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 15(11), 1224-1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).

World Health Organization. (s. f.). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Recuperado 21 de agosto de 2017, a partir de <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>.

Zhang, J.-Z., Lu, H.-S., Huang, C.-M., Wu, X.-Y., Wang, C., Guan, G.-X., ... Zhang, X.-F. (2011). Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer. *American Journal of Surgery*, 202(1), 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.05.014>.

Zhu, X., Ko, Y.-J., Berry, S., Shah, K., Lee, E., & Chan, K. (2017). A Bayesian network meta-analysis on second-line systemic therapy in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 20(4), 646-654. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0656-7>.