

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cáncer Gástrico

Tecnología Sanitaria Evaluada: Trastuzumab y Ramucirumab

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer Gástrico. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	10
Alternativas farmacológicas.....	10
Radioterapia.....	10
Cirugía	10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	11
Trastuzumab	11
Ramucirumab.....	11
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	13
Pertinencia de la indicación	13
Seguridad	13
Umbral	13
Disponibilidad del Fondo	14
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	15
Resultados de la búsqueda de evidencia	15
Resumen de resultados.....	17
Consideraciones adicionales	22
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	23
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	23
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	26
Acuerdos de riesgo compartido	28
Precio Máximo Industrial	28

Impacto Presupuestario	29
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	30
Especialidades requeridas.....	30
Equipo Profesional de Apoyo	30
Exámenes Asociados	30
Otros Requerimientos.....	30
Red de atención Potencial	31
Conclusión.....	32
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	33
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	35
14. CONCLUSIÓN	36
REFERENCIAS	37
ANEXO SEGURIDAD	40
Trastuzumab	40
Ramucirumab.....	47
Tabla de reacciones adversas.....	47



CÁNCER GÁSTRICO

1. SOLICITUD

Trastuzumab (HERCEPTIN) y Ramucirumab (CYRAMZA) para el tratamiento de Cáncer Gástrico

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer Gástrico

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Trastuzumab y Ramucirumab.

4. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer gástrico corresponde generalmente a un adenocarcinoma. Se identifican dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anátomo-patológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico Intestinal que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal y otro difuso, que se origina en la mucosa gástrica propiamente tal. El primero predomina en personas de más edad, mayoritariamente en el sexo masculino y sería más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). En cambio, el difuso se presenta en sujetos más jóvenes, la proporción entre hombres y mujeres es similar y sería más frecuente en zonas de bajo riesgo (endémico). El cáncer gástrico avanzado se considera una enfermedad de mal pronóstico.

Chile se cuenta entre los países con las tasas de incidencia más altas, junto a Japón, Costa Rica y Singapur. Con relación a la mortalidad, en Chile el cáncer gástrico constituye la primera causa en hombres y tercera causa en mujeres.

Eficacia de los tratamientos

Trastuzumab adicionado a la quimioterapia de primera línea para el cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado:

- Trastuzumab disminuye la mortalidad.
- La adición de trastuzumab podría no aumentar los efectos adversos grado 3 y 4, pero la certeza de la evidencia es baja

Ramucirumab agregado a la quimioterapia de segunda línea para el cáncer gástrico avanzado:

- Ramucirumab disminuye la mortalidad.
- Ramucirumab probablemente aumenta los efectos adversos.

Análisis Económico

En el caso de Trastuzumab, la evidencia de evaluaciones encontradas concluye que la tasa de costo efectividad observada se encuentra por debajo de los umbrales o que no es costo efectivo. Por su parte, Ramucirumab es menos costo-efectivo que otros esquemas como paclitaxel o irinotecan.

Para ambos medicamentos no se encontraron políticas de cobertura en países de América Latina para las condiciones de salud en evaluación. En contraste, la mayoría de los países de altos ingresos consultados brindan cobertura para el trastuzumab en cáncer de estómago metastásico HER2 positivo y algunos financiadores públicos europeos y norteamericanos públicos y privados brindan cobertura de ramucirumab para dicha indicación.

El impacto presupuestario estimado para el año 2018 fue de \$MM 1.249 (Trastuzumab) y \$MM 5.525 (Ramucirumab).

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe Red de atención para dar respuesta a este problema de Salud, pero con ciertas limitaciones en apoyo diagnóstico y resolución quirúrgica.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer Gástrico	Trastuzumab	Si	Favorable	No se excluye	
Cáncer Gástrico	Ramucirumab	Si	Favorable	No se excluye	

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer gástrico corresponde generalmente a un adenocarcinoma. En 1965, Lauren y Jarvi identificaron dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anátomo-patológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico Intestinal que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal y otro difuso, que se origina en la mucosa gástrica propiamente tal. El primero predomina en personas de más edad, mayoritariamente en el sexo masculino y sería más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). En cambio el difuso se presenta en sujetos más jóvenes, la proporción entre hombres y mujeres es similar y sería más frecuente en zonas de bajo riesgo (endémico) (1).

La incidencia mundial según GLOBOCAN al 2012 fue de 952000 mil personas. Esta ha evolucionado con una tendencia a la disminución en las últimas décadas, en gran parte debido al reconocimiento del *H. pylori* como uno de los factores de origen, entre otros. A pesar de esta disminución de las tasas de incidencia, en términos absolutos la misma ha subido debido al envejecimiento de la población. Otro cambio es el aumento relativo en pacientes jóvenes. Las incidencias varían alrededor del mundo, siendo que el 70 por ciento de los cánceres gástricos ocurren en países en desarrollo (2).

Chile se cuenta entre los países con las tasas de incidencia más altas, junto a Japón, Costa Rica y Singapur. Con relación a la mortalidad, en Chile el cáncer gástrico constituye la primera causa en hombres y tercera causa en mujeres y es reconocido como un problema y prioridad de Salud Pública para el país (1).

El cáncer gástrico avanzado se considera una enfermedad de mal pronóstico, pero quimiosensible. Para la primera línea de tratamiento la mayoría de los esquemas de quimioterapia incluyen un doblete de fluoropirimidinas (ej. capecitabina, 5-fluorouracilo) en combinación con platinos (ej. cisplatino, oxaliplatino); algunos agregan antraciclinas (ej. epirrubicina) o taxanos (ej. paclitaxel), formando un triplete. Logran alivio sintomático, mejorando la calidad de vida, y prolongan la sobrevida de los pacientes que la reciben, al comparar con cuidados paliativos exclusivos. Sin embargo, casi invariablemente la enfermedad progresa tras el tratamiento inicial, y las opciones terapéuticas para la segunda línea no sólo son limitadas, sino que logran resultados poco satisfactorios. Dentro de los mecanismos de progresión del cáncer en general, pero sobretodo en enfermedad metastásica, la angiogénesis juega un rol importante; es así como en distintos cánceres, incluyendo el gástrico, se ha visto actividad de drogas antiangiogénicas.

Por otro lado, la oncología en general está virando hacia un tratamiento personalizado del punto de vista biológico, gracias al advenimiento de la terapia molecularmente dirigida y el uso de biomarcadores predictivos de beneficio para dichas terapias; en esa línea, algunos pacientes con cáncer gástrico presentan sobreexpresión del gen HER2, una molécula clave en una vía de

proliferación celular de la familia de los receptores tipo factor de crecimiento epidérmico, lo cual podría determinar sensibilidad de su enfermedad al tratamiento con terapias anti HER2.

Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico de tejidos y la localización anatómica del tumor primario pueden ser mejor obtenidos mediante endoscopia gastrointestinal superior. Es importante la realización de biopsias y evaluaciones histológicas para un mejor diagnóstico. Una sola biopsia tiene una sensibilidad de 70 por ciento para el diagnóstico del cáncer gástrico, mientras que si se aumenta hasta 7 biopsias este porcentaje sube a 98 por ciento. Pruebas citológicas aumentan la sensibilidad de una sola biopsia, pero puede no llegar a ser tan útil si se realizan varias biopsias.

Los estudios con bario pueden llegar a ser útiles para identificar cáncer gástrico en etapas tempranas, sin embargo, estos son susceptibles a falsos negativos en hasta un 50 por ciento de los casos. En la mayoría de los casos la endoscopia es la opción diagnóstica inicial más recomendable cuando hay sospecha de cáncer. Es el caso de pacientes con linitis plástica en que se prefieren estudios de bario (3).

Subgrupos

Existen dos tipos: el bien diferenciado y el no diferenciado, con distintas morfologías, patogénesis y perfiles genéticos: 1- los no diferenciados son altamente metastásicos con progresión rápida y pobre prognosis. 2- la patogénesis de los diferenciados no está tan bien definida, pero sí parece seguir una progresión originada usualmente por la infección del *Helicobacter pylori*. 3- los diferenciados están caracterizados por etapas pre neoplásicas que pueden durar décadas antes de volverse cáncer. (4)

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Alternativas farmacológicas

Dependiendo de la actividad y el avance de la enfermedad, algunas guías han recomendado el uso de quimioterapia y de terapia dirigidas (Trastuzumab y Ramucirumab).

Radioterapia

Dependiendo de la actividad y el avance de la enfermedad, es posible utilizar radioterapia en combinación o no con quimioterapia, antes y/o después de cirugía.

Cirugía

Dependiendo del tipo y la etapa de cáncer gástrico, se podría practicar cirugía para remover el cáncer o parte de este. Entre los tipos de cirugía que se utilizan se encuentra: resección endoscópica (cáncer en etapas tempranas), gastrectomía parcial o total y cirugía paliativa para el cáncer irresecable.



7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Trastuzumab

Registro e Indicación

Trastuzumab cuenta con registro del ISP. En combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Trastuzumab (Herceptin®) debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (5)

Presentaciones

- Herceptin® solución inyectable 600 mg/5ml
- Herceptin® liofilizado para solución para perfusión 440 mg, con solvente
- Herceptin® recombinante liofilizado para solución para perfusión 150 mg (6)
- Herceptin® polvo liofilizado para solución para infusión I.V. 440 mg, con solvente

Laboratorio

Herceptin® de Roche.

Posología

Pauta cada 3 semanas:

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio. (5)

Ramucirumab

Registro e Indicación

Ramucirumab cuenta con registro en ISP e indicación como monoterapia, o combinado con paclitaxel, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia previa con fluoropirimidina o platino. (6)

Presentaciones

- Solución inyectable 100 mg/10 ml
- Solución inyectable 500 mg/50 ml (6)

Laboratorio

Cyramza® de Laboratorio ELI LILLY INTERAMERICA INC. Y CIA. LTDA. (6)

Posología

La dosis recomendada de ramucirumab es de 8 mg/kg los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días, antes de la perfusión de paclitaxel. 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 de paclitaxel se debe realizar un hemograma completo y bioquímica sanguínea al paciente para evaluar la función hepática (5).



8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Todos los medicamentos (Trastuzumab y Ramucirumab) cumplen el criterio, dado que todos están registrados e indicados para cáncer gástrico.

Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado. El ISP no notifica alertas de seguridad para trastuzumab y ramucirumab. Sin embargo, el ISP notifica que el tratamiento con inmunosupresores podría generar reactivación del virus de Hepatitis B.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el “Anexo Seguridad”. La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

De acuerdo a esto, trastuzumab y ramucirumab cumplen el criterio de seguridad.

Con fecha 22 de noviembre, a través de Ordinario N°2062, el Instituto de Salud Pública emitió Informe Técnico N°41 sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

El tratamiento con trastuzumab evaluado, cumple el criterio debido a que su costo anual para un paciente sería de 15,4 millones de pesos anuales, siendo el precio privado de 1.283.389 pesos (VIAL 600 MG 5 ML x 1).

El tratamiento con ramucirumab evaluado, cumple el criterio debido a que su costo anual para un paciente sería de 35,7 millones de pesos anuales, siendo el precio privado de 3.383.806 pesos (500mg Inj. Sol. ct fa vd inc x 50ml).

Tanto Trastuzumab como Ramucirumab cumplen con el criterio de umbral.

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Los tratamientos trastuzumab y ramucirumab cumplen con este criterio ya que no sobrepasan esa disponibilidad del fondo calculada al alza por este Ministerio. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.



9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de trastuzumab más quimioterapia contra quimioterapia sola, para la primera línea de tratamiento del cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado. Asimismo, se evaluó el tratamiento con ramucirumab más quimioterapia comparado con quimioterapia sola en pacientes con cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado que progresan tras la quimioterapia de primera línea.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de **9 revisiones sistemáticas** publicadas entre los años 2014 y 2017. A continuación, en la Tabla 1 y la Tabla 2, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada para Trastuzumab

<p>Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)</p>	<p>Encontramos 3 revisiones sistemáticas (7),(8),(9) que incluyen 3 estudios primarios, reportados en 4 referencias (10),(11),(12),(13); todos corresponden a ensayos controlados aleatorizados.</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Pacientes > 18 años con Adenocarcinoma Gástrico o Gastroesofágico, irreseccable o Metastásico, ECOG 0-2, con adecuada función de órganos, y sobreexpresión de HER2 con puntaje 3+ (demostrada por Inmunohistoquímica) o amplificación del gen (detectada por FISH HER2:CEP17 razón ≥ 2); podían tener enfermedad medible o no medible (Ej. ascitis). Excluyeron pacientes con quimioterapia previa para enfermedad metastásica, falla cardíaca con FE < 50%, infarto al miocardio, HTA no controlada (>180/100), angina torácica, valvulopatía significativa, arritmia de alto riesgo, pérdida de integridad tracto gastrointestinal, síndrome de mala absorción, sangrado gastrointestinal, metástasis cerebrales.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>En un estudio (10) la intervención fue trastuzumab + quimioterapia; (trastuzumab 8 mg/kg ev el día 1 del primer ciclo y luego 6 mg/kg ev cada 21 días. El tratamiento se mantenía hasta la progresión. Quimioterapia: 5-fluorouracilo (800 mg/m² ev días 1-5) o capecitabina (1000 mg/m² cada 12 hrs vía oral, días 1-15); cualquiera de las dos opciones con cisplatino (80 mg/m² ev día 1). Se indicaban 6 ciclos cada 21 días. El control fue el mismo tratamiento de quimioterapia que la rama intervención (sin trastuzumab). En el otro ensayo (13) Intervención: Trastuzumab + Quimioterapia (docetaxel/cisplatino/5-fluoruracilo) Control: Quimioterapia (docetaxel/cisplatino/5-fluoruracilo).</p>

Qué tipo de desenlaces se midieron	Sobrevida global, supervivencia libre de enfermedad, respuesta tumoral objetiva y efectos adversos
Financiamiento de los estudios	F Hoffmann-La Roche.

Tabla 2. Características de la evidencia encontrada para Ramucirumab

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 2)	Encontramos seis revisiones sistemáticas (14),(15),(16),(17),(18),(19) que incluyen 1 estudio primario (20), el ensayo aleatorizado fase III denominado "RAINBOW". Esta tabla y el presente resumen se basan en dicho ensayo.
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Pacientes adultos con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, adenocarcinoma, metastásico o irresecable, con progresión durante o hasta cuatro meses después de la última dosis de quimioterapia de primera línea compuesta por un platino y fluoropirimidinas con o sin una antraciclina para formar un triplete. ECOG 0-1. Con enfermedad evaluable por RECIST. Excluyeron histologías no adenocarcinoma incluyendo carcinoma indiferenciado, tumores perforados, sangrado, fístula o evento tromboembólico arterial en los últimos 6 meses o venoso en últimos 3. Asimismo, excluyeron pacientes con hipertensión no controlada.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Intervención: Ramucirumab 8 mg/kg ev c/15 días más paclitaxel 80 mg/m ² ev en los días 1, 8 y 15 con ciclos cada 28 días. Control: Placebo ev c/15 días más paclitaxel en la misma dosis de la rama intervención. Se mantuvo en ambas ramas hasta progresión, toxicidad inaceptable o retiro de consentimiento.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario: Supervivencia global. Desenlaces secundarios: Supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva tumoral, control de enfermedad (suma de pacientes con enfermedad estable y pacientes con respuesta tumoral), y calidad de vida, medida con cuestionario EORTC.
Financiamiento de los estudios	Eli Lilly y compañía

Resumen de resultados

Trastuzumab

La información sobre los efectos de la adición de trastuzumab a la quimioterapia está basada en 3 ensayos aleatorizados que incluyen 740 pacientes. Dos ensayos reportaron mortalidad (656 pacientes) y 2 ensayos reportaron los eventos adversos (668 pacientes).

Se puede afirmar que:

- Trastuzumab disminuye la mortalidad.
- La adición de trastuzumab podría no aumentar los efectos adversos grado 3 y 4, pero la certeza de la evidencia es baja

Estos resultados se aplican a pacientes con cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado, que presentan sobreexpresión del gen HER2, en ECOG 0-2. Es importante destacar que la sobreexpresión del gen de HER2 se observa en 10 a 12 % de los casos de cáncer gástrico en nuestro medio (21).

Estos resultados no se aplican a pacientes en otros escenarios de tratamiento de cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado (ej. neoadyuvancia por tumor inicialmente irresecable, o que no presenten sobreexpresión del gen), pacientes ya tratados por su enfermedad metastásica (segunda o tercera línea de tratamiento) ni a pacientes con histología distinta de adenocarcinoma.

Ramucirumab

La información sobre los efectos de Ramucirumab está basada en un ensayo aleatorizado que incluye 665 pacientes (20). En la tabla 2 se presenta el resumen de hallazgos para Ramucirumab.

En el caso de Ramucirumab se puede señalar que:

- Ramucirumab disminuye la mortalidad.
- Ramucirumab probablemente aumenta los efectos adversos.

Dicha evidencia es aplicable a pacientes con cáncer gástrico o gastroesofágico, adenocarcinoma, en buen estado funcional, que progresan durante o después del tratamiento de primera línea con un doblete basado en fluoropirimidina y platino, con o sin antraciclinas. Es destacable que ramucirumab mejoraría la sobrevida, aunque este es un grupo de pacientes de muy mal pronóstico (40 y 30% de sobrevida al año en las ramas intervención y control, respectivamente). No se aplica a histologías no adenocarcinoma, a pacientes con alto riesgo de complicaciones con uso de antiangiogénicos (ej. sangrado, perforación, fístula, hipertensión no controlada, etc.) ni tampoco a pacientes en peor estado funcional (ECOG 2 o superior).

Tampoco se aplica a pacientes ya tratados con taxanos, ya que el esquema de quimioterapia que se asoció a ramucirumab es con paclitaxel (un taxano).

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Trastuzumab
Adición de trastuzumab a la quimioterapia para la primera línea de tratamiento del cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado.

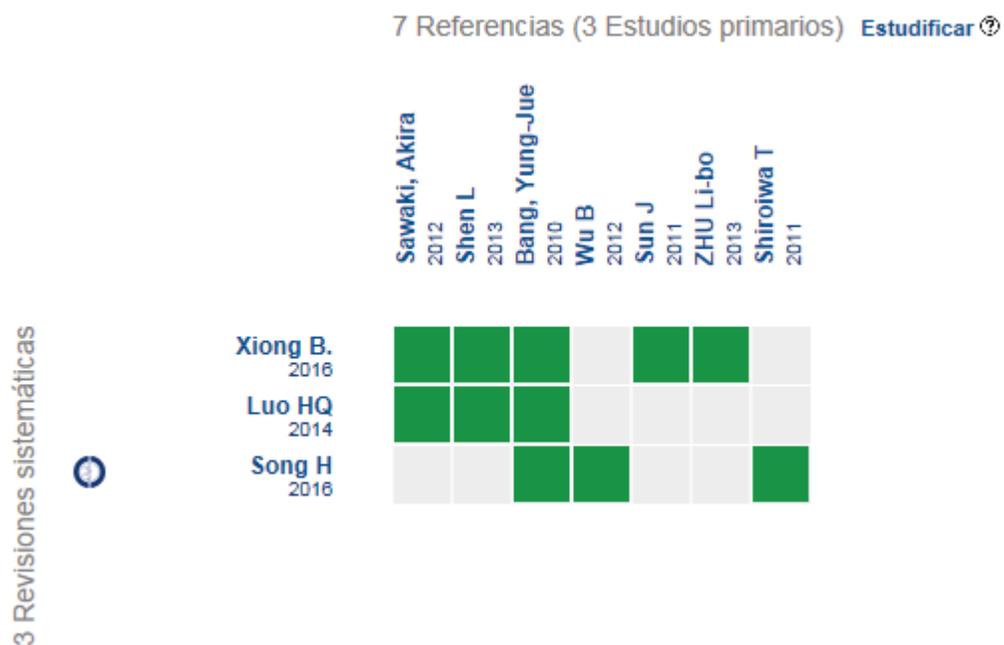
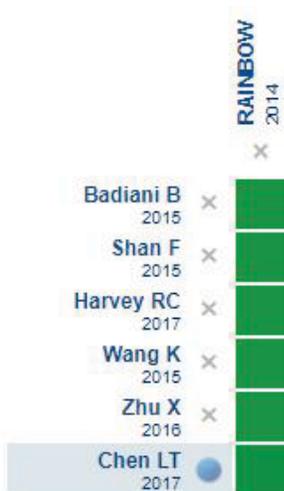


Figura 2. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Ramucirumab
Adición de ramucirumab a quimioterapia para el adenocarcinoma gástrico o gastroesofágico
avanzado previamente tratado.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Trastuzumab

Tabla 3. Resumen de evidencia para Trastuzumab + quimioterapia para primera línea en cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado

Trastuzumab + quimioterapia para primera línea en cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado						
Pacientes	Cáncer gástrico o gastroesofágico, adenocarcinoma, avanzado, sin tratamiento previo					
Intervención	Trastuzumab más quimioterapia					
Comparación	Quimioterapia sola					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Trastuzumab	CON Trastuzumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad 18 meses	RR 0,88 (0,78 a 0,99) (2 ensayos/656 pacientes) [4,7]	646 por 1000	569 por 1000	77 menos (6 a 142 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de Trastuzumab a la Quimioterapia disminuye mortalidad. La certeza de la evidencia es alta.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 1,03 (0,93 a 1,15) (2 ensayos/668 pacientes) [4,5]	654 por 1000	673 por 1000	19 más (46 menos a 98 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	La adición de trastuzumab podría no aumentar los efectos adversos grado 3 y 4, pero la certeza de la evidencia es baja.

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN Intervención** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON Intervención** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por inconsistencia e imprecisión, ya que uno de los estudios no mostraba mayor riesgo y el intervalo de confianza de la medida resumen sobrepasa la línea de no efecto.

Ramucirumab

Tabla 4. Resumen de evidencia para Ramucirumab en pacientes con Cáncer Gástrico Avanzado Metastásico.

Ramucirumab agregado a la quimioterapia de segunda línea para el cáncer gástrico avanzado						
Pacientes	Cáncer gástrico avanzado que progresa tras tratamiento sistémico de primera línea.					
Intervención	Ramucirumab más quimioterapia.					
Comparación	Quimioterapia sola.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Ramucirumab	CON Ramucirumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad 1 año	RR 0,86 (0,77 a 0,96) -- (1 ensayo/ 665 pacientes) [7]	699 por 1000	601 por 1000	98 menos (28 a 161 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ramucirumab disminuye la mortalidad.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 1,1 (0,93 a 1,31) -- (1 ensayo/ 665 pacientes) [7]	422 por 1000	465 por 1000	43 más (30 menos a 131 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Ramucirumab probablemente aumenta los eventos adversos grado 3 y 4.
<p>IC = Intervalo de confianza del 95%. RR = Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Los riesgos SIN ramucirumab están basados en los riesgos del grupo control del estudio. Los riesgos CON ramucirumab (y su margen de error) están calculados a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>¹Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión ya que la medida de resumen cruza la línea de no efecto.</p>						

Consideraciones adicionales

Los desenlaces incluidos para Trastuzumab fueron aquellos considerados críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Trastuzumab mejoró la supervivencia en este grupo de pacientes seleccionados biológicamente dentro de una patología considerada en general como de mal pronóstico. Por otro lado, podría no asociarse a un aumento de los efectos adversos, lo cual, exceptuando la disfunción cardíaca, es lo que se ha observado en otros estudios donde se ha usado esta droga (Ej. cáncer de mama).

Los desenlaces incluidos para Ramucirumab fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Es destacable que ramucirumab disminuyó la mortalidad en este grupo de pacientes, que es de muy mal pronóstico. Se asoció a un aumento de los efectos adversos serios. Destacaron dentro de los efectos adversos grado 3 o superior una mayor incidencia de neutropenia, leucopenia, neuropatía, hipertensión, dolor abdominal y fatiga. No hubo más neutropenia febril en la rama intervención. En una publicación separada, no incluida en la matriz de evidencia, la calidad de vida en este estudio no se deterioró en la rama intervención (medida con cuestionario EORTC), y se retrasó el tiempo al deterioro sintomático (22).

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos Trastuzumab y Ramucirumab para el cáncer gástrico avanzado y/o metastásico.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron 5 publicaciones de evaluaciones económicas, 3 corresponden a Trastuzumab (23–25) y 2 a Ramucirumab (26,27).

En las tablas 5 y 6 se reportan para cada medicamento la descripción de los estudios seleccionados con características tales como población de estudio, comparador, outcomes principales, horizonte temporal y perspectiva optadas por los autores, financiamiento del estudio, descripción de los costos utilizados como parámetros, realización y tipo análisis de sensibilidad elegidos por los autores, razón de costo-efectividad incremental (ICER, del inglés Incremental cost-effectiveness ratio), umbral de costo efectividad del país de origen de la evaluación y por último conclusiones finales por parte de los autores.

En el caso de Trastuzumab, no se encontraron evaluaciones económicas que hayan evaluado el costo-efectividad del trastuzumab en pacientes con cáncer de estómago metastásico HER2 positivo en países de América Latina. Las tres evaluaciones económicas encontradas fueron realizadas en Reino Unido, Japón y China (23–25). En aquellas realizadas en Reino Unido y Japón los autores concluyen que la tasa de costo efectividad observada se encuentra por debajo de los umbrales reportados por los autores para ambos países, no así en China donde los autores reportan que la tecnología no es costo efectiva.

Para Ramucirumab, tampoco se encontraron evaluaciones económicas que hayan evaluado la costo-efectividad de Ramucirumab en pacientes con cáncer gástrico avanzado en países de América Latina. Los dos estudios encontrados consideran que el tratamiento con Ramucirumab es menos costo-efectivo que otros esquemas como paclitaxel o irinotecan (26,27).

Tabla 5. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para Trastuzumab

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Metodología	Comparadores	Outcome	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	Diferencia de costos Diferencia de beneficio ICER ICER/PBI per cápita	Umbral de CE del país del estudio*	Conclusiones del autor
Norman 2011.(23)	Reino Unido, £	Pacientes con Cáncer gástrico metastásico HER2+	Modelo	HCX/F trastuzumab, cisplatin, capecitabine/5-fluorouracil) vs EOX oxaliplatin and capecitabine (EOX)	Sobrevida Global	8 años	NHS	NHS	No figuran	Tomaron distintas asunciones, reemplazaron el comparador asumiendo similar efectividad entre ambos (ICER £66.982 - £71.636 por QALY)	ICER: £53.010 por QALY	£30.000 por QALY	Existe un alto grado de incertidumbre sobre los diferentes esquemas de tratamiento. Los autores concluyen que la evidencia disponible sobre la eficacia del trastuzumab en esta población es insuficiente.
Shirowa 2011 (24).	Jappón y Korea; JPY y €	Pacientes con cáncer gástrico o gastroesofágico	Basada en ECA	Grupo Quimioterapia: (capecitabine o fluorouracil + cisplatin) Versus Grupo trastuzumab: (Quimioterapia + trastuzumab)	- Años de vida ganados - QALY	-	Financiado de Salud (Japón)	ToGA trial. (F Hoffmann-La Roche).	trastuzumab JPY 56.110 (€510) (150 mg vial) and JPY 23 992 (€220) (60 mg vial), (2) cisplatin JPY 13 513 (€120) (100 mg vial), JPY 7714 (€70) (60 mg vial) and JPY 3166 (€29) (10 mg vial), and (3) capecitabine JPY 350.5 (€3.2) (300 mg tablet)	Ingresando distintos costos de efectos adversos (No impactan en ICER) y diferente utilidad (0,8 QALY/€47 000)	Trastuzumab QALY 1,371; Años de vida ganado 1,935; Costo €30.000 Quimioterapia QALY 1,060; Años de vida ganados 1,473; Costos €12.000 ICER: €55 000 por QALY. €39 000 por año de vida ganado	€55 000 por QALY	El tratamiento con Trastuzumab para pacientes con IHC3 + es costo efectivo.
Wu 2012 (25).	China, USD	Pacientes con cáncer gástrico o gastroesofágicoHER2 con quimioterapia como primera línea de tratamiento	Estados de Transición de Markov	Primera línea de tratamiento: quimioterapia (fluorouracil + platinumum) versus quimioterapia + trastuzumab	Años de vida ganados; QALY; Costos	5 años	Sociedad China	No reporta	Trastuzumab por 440mg USD 3620 (2896–3620) Cisplatin por 20 mg USD 4,2 (3,7–6,4) Fluoropyrimidine por 250mg 0,7 (0,3–1,7) Paclitaxel por 30 mg 115,4 (67,9–234,9) Capecitabine por 500 mg 6,3 (5,04–6,3)	Se consideraron los valores más altos de supervivencia global (mediana 0,5 años (0,38–0,59)) El ICER del grupo trastuzumab fue USD 196.052,10; mientras que en el grupo quimioterapia fue USD737.405,80	Trastuzumab+Quimio: QALY ganado 1,02 y Años de vida ganado 1,48. Costo USD53.433,3 Quimioterapia QALY ganado 0,83; años de vida ganados 1,26; costo USD6443,2 ICER: USD 213.591,8 por Año de Vida Ganado USD 250.163 por QALY	USD 11.034 por QALY (CHINA)	La adición de trastuzumab al esquema de quimioterapia convencional en este grupo de pacientes no resulta costo-efectivo en el contexto Chino actual. Sugieren disminuir el precio del trastuzumab es una opción potencialmente válida para alcanzar la cobertura de esta droga por parte del Sistema de Salud Chino.

Tabla 6. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para Ramucirumab

Autor. (año)	País, moneda, año.	Metodología	Población	Comparadores	Outcome	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	Diferencia de costo Diferencia de efectividad ICER ICER/PBI per cápita	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones del autor
Kimura 2017 (28)	Japón JPY	Modelo	Pacientes con cáncer gástrico avanzado. 2da línea de tratamiento	Ramucirumab + Paclitaxel Vs. Paclitaxel o Irinotecan	Meses de Sobrevida	Media de sobrevida global (MSG)	Tercer pagador	No reporta	Por paciente Paclitaxel 725.864,5 JPY Irinotecan 1.061.883 yenes Ramucirumab 7.398.902,2 JPY	No realizado	Reportan costo- efectividad promedio de cada régimen Paclitaxel 2.780.432,4JPY/MSG por mes Irinotecan 2.185.179 JPY/MSG por mes	500-600 millones JPY/QALY	Ramucirumab + Paclitaxel es el esquema menos costo- efectivo comparados con Paclitaxel como monoterapia o con Irinotecan como monoterapia. Sin embargo resultó ser el esquema mejor tolerado
Lam 2016 (27)	Estados Unidos USD	Modelo Markov	Pacientes con cáncer gástrico metastásico. 2da línea de tratamiento	Irinotecan Docetaxel Palcitaxel Ramucirumab monoterapia Ramucirumab + Paclitaxel Cuidados Paliativos	Sobrevida Global Seguridad	Toda la vida	Tercer pagador	No reporta	Por paciente Irinotecan USD 39.264 Docetaxel USD 47.244 Paclitaxel USD 48.322 Cuidados Paliativos USD 54.267 Ramucirumab USD 91.749 Ramucirumab+ Paclitaxel USD 143.978	Realizado con un umbral de voluntad de pagar por QALY de USD 160.000.	Todas las alternativas están comparadas con Irinotecan Docetaxel: dominancia extendida Paclitaxel ICER USD 86.815 Cuidados Paliativos: dominada Ramucirumab: dominada Paclitaxel + Ramucirumab: ICER USD 1.056.125	USD 50.000/QALY	Irinotecan es el esquema más costo- efectivo como segunda línea para pacientes con cáncer gástrico avanzado. Paclitaxel sería costo-efectivo si el umbral de voluntad de pagar fuese USD 160.000/QALY

USD: Dólares de Estados Unidos; MSG: Media de Sobrevida Global; JPY: Yenes Japoneses; QALY: Quality Adjusted Life Years.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Trastuzumab

No se encontraron políticas de cobertura en países de América Latina (Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay) que incluyan al Trastuzumab como tratamiento de pacientes con cáncer de estómago HER2 positivo, a pesar de que varios de ellos cubren trastuzumab en cáncer de mama.

La mayoría de los países de altos ingresos consultados brindan cobertura para el trastuzumab en cáncer de estómago metastásico HER2 positivo. En particular, Australia Incluye al trastuzumab dentro de las drogas cubiertas, dentro de sus especificaciones, se encuentra cáncer de estómago metastásico HER2¹. Por su parte, en Francia se considera al trastuzumab (Herceptin[®]) como una alternativa terapéutica si se combina con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de estómago metastásico HER2 positivo². Por otro lado, en Reino Unido el NICE recomienda como una opción terapéutica el uso de trastuzumab^{3,4}, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para aquellos pacientes que presenten adenocarcinoma gástrico o gastro-esofágico HER2 positivo metastásico, y que:

- No hayan recibido previamente tratamiento para metástasis, y
- Presente niveles elevados de expresión del gen HER2, definidos por un puntaje de inmunohistoquímica de 3 (IHC3+).

No se encontró evidencia de cobertura para Trastuzumab para el tratamiento de cáncer gástrico en Alemania y Canadá.

Es conveniente mencionar que en Estados Unidos, Medicare y Medicaid brindan cobertura para Trastuzumab, sin especificaciones en la indicación para su cobertura⁵. Por su parte, los seguros privados Aetna, Anthem y Cigna consideran algún tipo de cobertura. En el caso de Aetna, Trastuzumab se considera un medicamento necesario para pacientes que presenten adenocarcinoma gástrico o gastroesofágico avanzado y que contengan una expresión elevada de la proteína HER2 (por puntaje de 3 en pruebas inmunohistoquímicas) o que la amplificación

¹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Trastuzumab. Sidney2017: <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?analyse=false&term=trastuzumab&base=drugtype:ct,&search-type=medicines>. Accessed 30 Agosto 2017.

² Haute Autorité de Santé (HAS). Trastuzumab. Herceptin. Paris2016: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/herceptin_estomac_summary_ct15036_2017-01-03_15-30-56_41.pdf. Accessed 30 Agosto 2017.

³ National Institute of Health & Care Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. London2010: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta208>. Accessed 30 Agosto 2017.

⁴ National Institute of Health & Care Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. London2013: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta208/resources/appendix-a-decision-paper-presented-to-the-institutes-guidance-executive>. Accessed 30 Agosto 2017.

⁵ Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Trastuzumab. Washington2017: https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html. Accessed 30 Agosto 2017.

del gen HER2 se detecte mediante otras pruebas⁶. En Anthem, se ofrece cobertura para el Trastuzumab (Herceptin®) en pacientes con cáncer de estómago metastásico HER2+ y que contengan una expresión elevada de la proteína HER2 (por puntaje de 3 en pruebas inmunohistoquímicas) o que la amplificación del gen HER2 se detecte mediante otras pruebas⁷. Por último, Cigna ofrece cobertura para el Trastuzumab (Herceptin®), respetando las indicaciones de la Red de Centros para el tratamiento Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés National Comprehensive Cancer Network), la cual contempla la cobertura de dicha tecnología en este grupo de pacientes⁸.

Ramucirumab

No se encontraron políticas de cobertura en países de América Latina (Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay) que incluyan al Ramucirumab en cáncer gástrico avanzado. Algunos financiadores públicos europeos y norteamericanos públicos y privados brindan cobertura de Ramucirumab para dicha indicación.

En Francia, Ramucirumab es considerado necesario como monoterapia o en combinación con paclitaxel para el tratamiento del adenocarcinoma esofágico, gástrico o de la unión esófago-gástrica avanzados o metastásicos (no resecables) que presentan progresión durante o luego de quimioterapia con fluorpirimidinas o platino⁹.

En el caso de Canadá, el CADTH recomienda este tratamiento, únicamente en combinación con paclitaxel, en pacientes con adenocarcinoma esofágico, gástrico o de la unión esófago-gástrica, que presenten un ECOG menor a 2, y que hayan presentado progresión luego del tratamiento con quimioterapia¹⁰.

No se encontró evidencia de cobertura para Ramucirumab para el tratamiento de cáncer gástrico en Alemania, Australia y Canadá. En el caso de Reino Unido, Ramucirumab no está recomendado para tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica previamente tratado con quimioterapia, debido a razones de costo-efectividad¹¹.

⁶ AETNA. Trastuzumab (Herceptin), Ado-Trastuzumab (Kadcyla) and Pertuzumab (Perjeta). 2017:

http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0313.html. Accessed 30 Agosto 2017

⁷ ANTHEM. Estados Unidos 2017: https://www11.anthem.com/provider/noapplication/f4/s6/t0/pw_b132628.pdf?refer=ahpprovider. Accessed 30 Agosto 2017.

⁸ CIGNA. Trastuzumab. Estados Unidos 2017:

https://cignaforhpc.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf.

⁹ Synthèse D'avis De La Commission De La Transparence. Haute Autorité de Santé; 2015: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/cyramza_synthese_ct14134.pdf. Accessed 25 09 2017.

¹⁰ The pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation. *Ramucirumab (Cyramza)*: CADTH; 2015: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ramucirumab_cyramza_gc_fn_rec.pdf. Accessed 25 09 2017.

¹¹ Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence; 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378>. Accessed 25 09 2017.

Finalmente, en Estados Unidos, Medicare y Medicaid cubre el uso de ramucirumab como monoterapia o combinado con paclitaxel para pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica avanzado, que presentaron progresión luego de tratamiento con fluoropirimidinas o platino¹². En cuanto a los seguros privados, se encontró evidencia de cobertura en Aetna¹³ y Anthem¹⁴.

Acuerdos de riesgo compartido

Trastuzumab

No se identificaron acuerdos de precios públicos para Trastuzumab en cáncer de estómago entre los financiadores consultados.

Ramucirumab

No se identificaron acuerdos de precios públicos para Ramucirumab para cáncer gástrico avanzado entre los financiadores consultados.

Precio Máximo Industrial

Trastuzumab

Se encontró el precio de Trastuzumab en Brasil y Colombia. A diciembre de 2016, el Precio de Referencia Internacional de Trastuzumab es de \$ 1.344.007 pesos chilenos (440 mg IV).

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de \$900.000 por una ampolla de 440 mg (precio mínimo 2017), precio que corresponde al de compra de la CENABAST en el contexto de la ley N°20.850. (Cáncer de Mama).

Por ende, el Precio Máximo Industrial es de \$900.000 netos, por una ampolla de 440 mg.

Ramucirumab

Se encontró el precio de Ramucirumab en Brasil, España y Canadá. A diciembre de 2016, el Precio de Referencia Internacional de Ramucirumab es de \$ 430.099 pesos chilenos (100 mg, solución inyectable).

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de \$ 718.200 (100 mg, solución inyectable). Adicionalmente, se recibió una oferta de laboratorio de \$360.000 (vial 100 mg.).

Por ende, el Precio Máximo Industrial es \$ 360.000, netos (100 mg, solución inyectable) obtenido de oferta de laboratorio.

¹² Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) Healthcare Common Procedure Coding System (HCPCS) Public Meeting Agenda for Drugs, Biologicals and Radiopharmaceuticals. Centers for Medicare and Medicaid Services 2015: <https://www.cms.gov/Medicare/Coding/MedHCPCSGenInfo/Downloads/2015-05-08-DrugAgenda.pdf>. Accessed 25 09 2017.

¹³ Ramucirumab (Cyramza). Aetna; 2016: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0883.html. Accessed 25 09 2017.

¹⁴ Ramucirumab (Cyramza®). Anthem; 2017: https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_c176281.htm. Accessed 2017 09 25.

Impacto Presupuestario

Trastuzumab

Se estima que anualmente existirán aproximadamente 105 pacientes que requerirán de tratamiento con Trastuzumab. Para la obtención de esta cifra se utilizó la incidencia global de cáncer gástrico reportada en el Estudio de Verificación de Costos 2015, combinada con la información de subgrupos reportada en informe de costeo del NICE inglés que permite tener una aproximación del número de pacientes con cáncer avanzado metastásico tipo HER2 que cumple con la indicación para este tratamiento.

El precio se obtuvo de los valores que actualmente cobra el laboratorio por Trastuzumab para Cáncer de Mama en el contexto de Ley Ricarte Soto \$1.081.710, brutos (presentación intravenosa).

Tabla 7. Impacto presupuestario para Trastuzumab

	2018	2019	2020	2021	2022
Trastuzumab	1.249.375	1.299.112	1.350.708	1.404.232	1.459.751

Miles de pesos corrientes

Ramucirumab

En base a estudio irlandés (29), se estima que la incidencia de pacientes que cumplen con la indicación para Ramucirumab ascendería a 2,2 por 100.000 habitantes. Dado lo anterior, se estima que 393 personas en nuestro país. Adicionalmente, ante falta de información más precisa se asume que 50% se encontraría en monoterapia y el otro 50% con terapia combinada con otros medicamentos.

El precio se obtuvo de oferta realizada por laboratorio de \$360.000 por un vial de 100 mg. (precio neto).

Tabla 8. Impacto presupuestario para Ramucirumab

	2018	2019	2020	2021	2022
Ramucirumab	5.524.762	5.743.977	5.970.048	6.205.016	6.449.232

Miles de pesos corrientes

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Especialidades requeridas

Gastroenterólogo endoscopista, Cirujano Digestivo, Oncólogo, Radiólogo

Equipo Profesional de Apoyo

Equipo oncológico conformado por TENS-Enfermera y Químico Farmacéutico

Exámenes Asociados

Endosonografía endoscópica (ESE) y Biopsia para diagnóstico, estudios complementarios

Otros Requerimientos

Farmacia oncológica, Unidades de Quimioterapia



Red de atención Potencial

Tabla 9. Red de atención pública que potencialmente podría atender a esta población.
Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017

CÁNCER GÁSTRICO						
Servicios de Salud	Sospecha	Endoscopia	Confirmación	Tratamiento Quirúrgico	Quimioterapia	Radioterapia
Arica		H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica / Centro Oncológico Norte, Antofagasta (sólo para Qt y Rd concomitante)	Centro Oncológico Norte Antofagasta
Iquique		H. Ernesto Torres, Iquique	H. Ernesto Torres, Iquique	H. Ernesto Torres, Iquique	H. Ernesto Torres, Iquique / Centro Oncológico Norte, Antofagasta (sólo para Qt y Rd concomitante)	Centro Oncológico Norte Antofagasta
Antofagasta		H. Leonardo Guzmán, Antofagasta / H. Carlos Cisternas, Calama	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta / Centro Oncológico Norte, Antofagasta	Centro Oncológico Norte Antofagasta
Atacama		H San José del Carmen, Copiapó / H. Provincial del Huasco, Vallenar	H San José del Carmen, Copiapó / H. Provincial del Huasco, Vallenar	H San José del Carmen, Copiapó / H. Provincial del Huasco, Vallenar	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta / Centro Oncológico Norte, Antofagasta	Centro Oncológico Norte Antofagasta
Coquimbo		H San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo / H. Antonio Tirado, Ovalle / H. H. Elorza, Illapel	H San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo / H. Antonio Tirado, Ovalle	H San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo / H. Antonio Tirado, Ovalle	H San Juan de Dios, La Serena	Centro Regional Valparaíso (H.C. Van Buren)
Valparaíso San Antonio	E	H. Carlos Van Buren, Valparaíso / H. Claudio Vicuña, San Antonio / H. Eduardo Pereira, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso / H. Claudio Vicuña, San Antonio / H. Eduardo Pereira, Valparaíso	H. Eduardo Pereira, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	Centro Regional Valparaíso (H.C. Van Buren)
Viña del Mar Quillota	T	H Gustavo Fricke, Viña del Mar / H. Quilpué / H. San Martín, Quillota	H Gustavo Fricke, Viña del Mar / H. Quilpué / H. San Martín, Quillota	H Gustavo Fricke, Viña del Mar / H. Quilpué / H. San Martín, Quillota	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	Centro Regional Valparaíso (H.C. Van Buren)
Aconcagua	A	H. San Camilo, San Felipe / H. Sn. Juan de Dios, Los Andes	H. San Camilo, San Felipe / H. Sn. Juan de Dios, Los Andes	H. San Camilo, San Felipe / H. Sn. Juan de Dios, Los Andes	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso
Metropolitano Norte	B	Hospital San José, M. Norte	Hospital San José, M. Norte	H.I San José, M. Norte / Inst. Nacional del Cáncer	Inst. Nacional del Cáncer	Inst. Nacional del Cáncer
Metropolitano Occidente	L	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes / CRS Salvador Allende	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente* / H. Félix Bulnes *
Metropolitano Central	E	H. San Borja Arriarán / H. El Carmen, Maipú	H. San Borja Arriarán / H. El Carmen, Maipú	H. San Borja Arriarán	H. San Borja Arriarán	H. San Borja Arriarán *
Metropolitano Oriente	C	H. del Salvador, M. Oriente / CRS Cordillera Oriente / H. Luis Tisné	H. del Salvador, M. Oriente / CRS Cordillera Oriente	H. del Salvador, M. Oriente / H. Luis Tisné	H. del Salvador, M. Oriente	H. del Salvador, M. Oriente *
Metropolitano Sur	I	Hospital San Luis de Bulín / H. Barros Luco / H. El Pino	Hospital San Luis de Bulín / H. Barros Luco / H. El Pino	H. Barros Luco / H. El Pino	H. Barros Luco	Inst. Nacional del Cáncer
Metropolitano Sur Oriente	E	H. Sótero del Río / H. La Florida / H. Padre Hurtado	H. Sótero del Río / H. La Florida / H. Padre Hurtado	H. Sótero del Río / H. La Florida / H. Padre Hurtado	H. Sótero del Río	H. Sótero del Río *
O'Higgins	N	H. Regional Rancagua / H. Sn. Juan de Dios, San Fernando / H.R. Valenzuela, Rengo	H. Regional Rancagua	H. Regional Rancagua / H. San Juan de Dios, San Fernando	H. Regional Rancagua	Inst. Nacional del Cáncer
Maule	T	H. César Garavagno, Talca / H. San Juan de Dios, Curicó / H. Carlos Ibañez, Linares / H. Constitución	H. César Garavagno, Talca / H. San Juan de Dios, Curicó / H. Carlos Ibañez, Linares / H. Constitución	H. César Garavagno, Talca / H. San Juan de Dios, Curicó / H. Carlos Ibañez, Linares	H. César Garavagno, Talca	Inst. Nacional del Cáncer / H. César Garavagno, Talca
Ñuble	O	H. Hermida Martín, Chillán / H. San Carlos / H. Bulnes	H. Hermida Martín, Chillán / H. San Carlos	H. Hermida Martín, Chillán / H. San Carlos	H. Guillermo Grant, Concepción / H. Hermida Martín, Chillán	Centro Regional Concepción (H. G. Grant B.)
Concepción	D	H. Guillermo Grant, Concepción / H. Lota	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	Centro Regional Concepción (H. G. Grant B.)
Arauco	E	H. Curanilahue	H. Curanilahue	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	Centro Regional Concepción (H. G. Grant B.)
Talcahuano	L	H. Las Higueras, Talcahuano / H. Tomé	H. Las Higueras, Talcahuano	H. Las Higueras, Talcahuano	H. Las Higueras, Talcahuano	Centro Regional Concepción (H. G. Grant B.)
Bío Bío	A	H. Victor Ríos, Los Angeles	H. Victor Ríos, Los Angeles	H. Victor Ríos, Los Angeles	H. Victor Ríos, Los Angeles	H. Victor Ríos, Los Angeles *
Araucanía Norte	R	H. Mauricio Heyerman, Angol / H. San José, Victoria	H. Mauricio Heyerman, Angol / H. San José, Victoria	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Araucanía Sur	E	H. Hernán Henríquez, Temuco / H. Intercultural de Nueva Imperial / H. Villarrica / CRS Miraflores / H.	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Valdivia	D	H. Regional Valdivia / H. La Unión	H. Regional Valdivia / H. Río Bueno / H. La Unión	H. Regional Valdivia	H. Regional Valdivia	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Osorno		H. Base Osorno	H. Base Osorno	H. Base Osorno	H. Base Osorno	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Reloncaví		H Puerto Montt	H Puerto Montt	H. Puerto Montt	H. Puerto Montt	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Chiloé		H. Castro / H. Ancud	H. Castro / H. Puerto Montt	H. Puerto Montt / H. Castro	H. Puerto Montt	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Aysén		H. Regional Coyhaique	H. Regional Coyhaique	H. Regional Coyhaique/ H. Regional Valdivia	H. Regional Valdivia	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Magallanes		H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas	H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas	H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas	H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas	H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas

Conclusión

Existe Red de atención para dar respuesta a este problema de Salud, pero con ciertas limitaciones en apoyo diagnóstico y resolución quirúrgica.



12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, en 1 de los ensayos controlados aleatorizados cuya intervención fue Trastuzumab existió financiamiento o apoyo económico por parte de F Hoffman-La Roche, Chugai Pharmaceutical, Merck-Serono, Sanofi – Aventis, Bristol-Myers, Yakult Pharmaceutical, Taiho Pharmaceutical y Daiichi-Sankyo (10,11), en los otros dos (12,13) no se reporta información respecto de la existencia o ausencia de conflictos de interés. En relación a Ramucirumab, un ensayo aleatorizado fase III (20), fue financiado por Eli Lilly y compañía.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, de las evaluaciones relacionadas con Trastuzumab, 1 estudio fue financiado por el NHS (23), otro por F Hoffman – La Roche (24), mientras que un tercer estudio (25) no reportó si recibió o no financiamiento. Respecto de Ramucirumab, los dos estudios incluidos en la evaluación (27,28) no reportaron si recibieron o no financiamiento o si sus autores tenían o no conflictos de interés.

Repercusiones sociales

Es necesario indicar que el cáncer gástrico afecta a mayor cantidad de personas a medida que aumenta la edad, pudiendo también afectar a personas más bien jóvenes; el requerimiento de cirugía y quimioterapia complementaria afecta la calidad de vida de los pacientes, así como su capacidad laboral y empleabilidad. El uso de Trastuzumab o Ramucirumab adicional a la quimioterapia convencional disminuye la mortalidad, lo que afecta positivamente en el pronóstico de estos pacientes, pudiendo potencialmente retomar actividades de la vida diaria y mejorar su calidad de vida.

Repercusiones jurídicas

Al respecto corresponde señalar que, conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que, para el medicamento Ramucirumab, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios, para la indicación de cáncer gástrico. Trastuzumab sí registra litigios para la indicación de cáncer de mama (5 litigios).

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

En otro orden de ideas, considerando que Trastuzumab se encuentra bajo la cobertura de la ley N°20.850, la determinación del precio máximo industrial se ha ajustado a derecho. En este mismo sentido, no se formulan recomendaciones especiales a la CENABAST.

En igual sentido, no se formulan observaciones respecto de Ramucirumab, en tanto el PMI fue determinado según la oferta que es sustantivamente más barata que la que se había presentado en Mercado Público.

En consecuencia, de acuerdo a lo expresado en el presente informe, la evaluación jurídica es favorable.



13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III, de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio



REFERENCIAS

1. MINSAL. Guía Clínica GES Cáncer Gástrico. 2014.
2. Annie On On Chan, MD, Benjamin Wong, DSc, MD P. Risk factors for gastric cancer. UptoDate; 2016.
3. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. UptoDate;
4. Pelayo Correa M. Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer. UptoDate; 2014.
5. European Medicines Agency. No Title. 2016.
6. ISP RS. No Title.
7. Luo H-Q, Han L, Jiang Y. Meta-analysis of six randomized control trials of chemotherapy plus anti-HER monoclonal antibody for advanced gastric and gastroesophageal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5343–8.
8. Xiong B, Ma L, Huang W, Luo H, Zeng Y, Tian Y. The efficiency and safety of trastuzumab for advanced gastric and gastroesophageal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. *Growth Factors*. 2016 Dec;34(5-6):187–95.
9. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. In: Song H, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD011461.
10. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010 Aug;376(9742):687–97.
11. Shen L, Xu J, Feng F, Jiao S, Wang L, Li J, et al. [Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a Phase III, multi-center, randomized controlled trial, Chinese subreport]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013 Apr;35(4):295–300.
12. Sun J, Pan S, Chen Q, Gao X, Li W. [Efficacy of trsatuzumab (Herceptin) combined with FOLFIRI regimen in the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011 Aug;31(8):1458–60.
13. ZHU Li-bo, MA Rui LIU Xing, SHEN Xiao-yu LL. Clinical Effect and Two-year's Prognosis of Herceptin Combined with Conventional Chemotherapy in Treatment of Advanced Cardiac Carcinoma Patients with HER-2 Over Expression-- 《Progress in Modern Biomedicine》 2013年01期. *Progress Modern Biomed*. 2013. p. 67–70.
14. Badiani B, Maratea D, Messori A. Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis. *World J Clin Oncol*. 2015 Aug;6(4):73–9.

15. Chen L-T, Oh D-Y, Ryu M-H, Yeh K-H, Yeo W, Carlesi R, et al. Anti-angiogenic Therapy in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat*. 2017 Oct;49(4):851–68.
16. Harvey RC. Second-line Treatments for Advanced Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis of Overall Survival Using Parametric Modelling Methods. *Oncol Ther*. 2017 Jun;5(1):53–67.
17. Shan F, Miao R, Xue K, Li Z, Li Z, Bu Z, et al. Controlling angiogenesis in gastric cancer: A systematic review of anti-angiogenic trials. *Cancer Lett*. 2016 Oct;380(2):598–607.
18. Wang K, Qu X, Wang Y, Dong W, Shen H, Zhang T, et al. The Impact of Ramucirumab on Survival in Patients with Advanced Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized II/III Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2016 Jan;36(1):27–39.
19. Zhu X, Ko Y-J, Berry S, Shah K, Lee E, Chan K. A Bayesian network meta-analysis on second-line systemic therapy in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2017 Jul;20(4):646–54.
20. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224–35.
21. Roa I, Slater J, Carvajal D et al. Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado. *Revista Médica de Chile*. Sociedad Médica de Santiago; 2013.
22. Al-Batran S-E, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, et al. 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. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):673–9.
23. Norman G, Rice S, Spackman E, Stirk L, Danso-Appiah A, Suh D, et al. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. *Heal Technol Assess*. 2011;15(Suppl 1):33–42.
24. Shiroywa T, Fukuda T, Shimosuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2011;105(9):1273.
25. Wu B, Ye M, Chen H, Shen JF. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context. *Clin Ther*. Elsevier; 2012;34(2):468–79.
26. Kimura M, Usami E, Teramachi H, Yoshimura T. Cost-effectiveness and safety of ramucirumab plus paclitaxel chemotherapy in the treatment of advanced and recurrent gastric cancer. *J Oncol Pharm Pract*. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2017;1078155217707335.
27. Lam SW, Wai M, Lau JE, McNamara M, Earl M, Udeh B. Cost-Effectiveness Analysis of Second-Line Chemotherapy Agents for Advanced Gastric Cancer. *Pharmacother J Hum*

Pharmacol Drug Ther. Wiley Online Library; 2017;37(1):94–103.

28. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR–ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2011;25(1):41–7.
29. National Centre for Pharmacoeconomics Ireland. Cost-effectiveness of ramucirumab (Cyramza®) for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with disease progression following previous treatment with chemotherapy. 2010.

ANEXO SEGURIDAD

Trastuzumab

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Se ha añadido una categoría adicional, “frecuencia no conocida”, cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuente
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes

	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ /leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	⁺ Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	⁺ Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes

	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Palpitaciones	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	⁺ Fallo cardiaco (congestivo)	Frecuentes
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradycardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺¹ Sibilancia	Muy frecuentes
	⁺ Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	⁺ Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	⁺ Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	⁺ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
⁺ Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida	



	+Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	+Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	+Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	+Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
	Lesión hepatocelular	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	¹ Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes

	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	¹ Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
Malestar	Frecuentes	
Edema	Frecuentes	



Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes
--	-----------	------------

[†]Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

1Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

*Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- *Disfunción cardíaca*

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herceptin y se ha asociado a fallecimientos. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con Herceptin.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de Herceptin adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron Herceptin) y en pacientes a los que se les administró Herceptin secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4 %). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano (2,0 %). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de Herceptin con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada.

Cuando se administró Herceptin tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6 % de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de Herceptin fue de 0,8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50 % después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4 % de los pacientes tratados con Herceptin. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5 % de las pacientes. Aproximadamente un 17 % de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con Herceptin.

En los ensayos pivotaes en metástasis de Herceptin intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9 % y 12 % cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1 % - 4 % pa paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 9 %. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27 %), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7 % - 10 %). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2 % en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin y docetaxel, comparado con 0 % en los pacientes que recibían solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79 %) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

- *Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad*

Cuando hay metástasis se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con Herceptin presentarán alguna reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera perfusión, reduciéndose su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas a la perfusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda perfusión de Herceptin (ver sección 4.4) y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

- *Hematotoxicidad*

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

- *Reacciones pulmonares*

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Herceptin y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados



pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Ramucirumab

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas al tratamiento con ramucirumab (como agente único o en combinación con quimioterapia citotóxica) fueron:

- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia gastrointestinal grave
- Enfermedad tromboembólica arterial

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con ramucirumab son: neutropenia, fatiga/astenia, leucopenia, epistaxis, diarrea y estomatitis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas en pacientes con cáncer gástrico avanzado, mCRC o CPNM se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA según su frecuencia y grado de intensidad. La siguiente convención es la utilizada para clasificar su frecuencia:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.
Cáncer gástrico

Ramucirumab en combinación con paclitaxel

La siguiente tabla muestra la frecuencia y gravedad de las RAMs basándose en los resultados obtenidos del estudio RAINBOW, ensayo clínico en fase 3 en pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado aleatorizados al tratamiento con ramucirumab en combinación con paclitaxel o placebo más paclitaxel.

RAMs notificadas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con ramucirumab en el estudio RAINBOW

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	RAM	Cyramza más paclitaxel (N=327)		Placebo más paclitaxel (N=329)	
			Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado ≥ 3 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado ≥ 3 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia	54,4	40,7	31,0	18,8
	Muy frecuentes	Leucopenia	33,9	17,4	21,0	6,7
	Muy frecuentes	Trombocitopenia	13,1	1,5	6,1	1,8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipoalbuminemia	11,0	1,2	4,9	0,9
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Epistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Casos de hemorragia gastrointestinal ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Muy frecuentes	Estomatitis	19,6	0,6	7,3	0,6
	Muy frecuentes	Diarrea	32,4	3,7	23,1	1,5
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria	16,8	1,2	6,1	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Fatiga/Astenia	56,9	11,9	43,8	5,5
	Muy frecuentes	Edema periférico	25,1	1,5	13,7	0,6

Incluye miocardiopatía hipertensiva.

Los términos según MedDRA son hemorragia anal, diarrea hemorrágica, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, rectorragia, hemorragia hemorroidal, síndrome de Mallory-Weiss, melenas, hemorragia esofágica, hemorragia rectal y hemorragia digestiva alta.

Las RAMs clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab más paclitaxel en el estudio RAINBOW fueron perforación gastrointestinal (1,2% ramucirumab más paclitaxel frente al 0,3 % placebo más paclitaxel) y sepsis (3,1% ramucirumab más paclitaxel frente a 1,8% de placebo más paclitaxel).

Ramucirumab como agente único

La siguiente tabla muestra la frecuencia y gravedad de las RAMs basándose en los resultados obtenidos en el estudio REGARD, un ensayo clínico en fase 3 en pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado aleatorizados al tratamiento con ramucirumab en monoterapia más el mejor tratamiento de soporte (*Best Supportive Care*, BSC) o placebo más BSC.

RAMs notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab en el ensayo REGARD

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	RAM ^{a,b}	Cyramza (N=236)		Placebo (N=115)	
			Todos los grados ^c de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipopotasemia ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Frecuentes	Hiponatremia	5,5	3,4	1,7	0,9
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea	9,3	0	3,5	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Muy frecuentes	Diarrea	14,4	0,8	8,7	1,7

^a Término según MedDRA (Versión 15.0)

^b No se produjeron RAMs de Grado 5 con Cyramza. Se produjo una RA Grado 4 de hipopotasemia y otra de hiponatremia.

^c Según los Criterios NCI CTCAE (Versión 4.0) para cada Grado de toxicidad.

^d Los términos según MedDRA son: descenso de los niveles de potasio en sangre e hipopotasemia.

^e Los términos según MedDRA son: aumento de la tensión arterial e hipertensión.

^f Los términos según MedDRA son: dolor abdominal, dolor en abdomen inferior, dolor en abdomen superior y dolor hepático.

Las RAMs clínicamente relevantes notificadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con ramucirumab en el estudio REGARD fueron: neutropenia, enfermedad tromboembólica arterial, obstrucción intestinal, epistaxis y exantema.

Las reacciones clínicamente relevantes (incluyendo las de Grado ≥ 3) asociadas a terapia antiangiogénica y observadas en pacientes tratados con ramucirumab durante los ensayos clínicos fueron: perforación gastrointestinal, reacciones relacionadas con la perfusión y proteinuria.

