



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 622

**Ramucirumab en cáncer gástrico o unión gastro-esofágica avanzado**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

**CONCLUSIONES**

Evidencia de moderada calidad muestra que en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica en estadio avanzado, el uso de ramucirumab como segunda línea de tratamiento solo o combinado con paclitaxel, se asocia a un aumento de la supervivencia global de aproximadamente dos meses. En cuanto a la seguridad, el evento adverso observado más significativo es el desarrollo de hipertensión arterial.

Las guías de práctica clínica de las principales sociedades de oncología recomiendan este tratamiento tanto como monoterapia como en combinación con paclitaxel en pacientes que han presentado progresión de la enfermedad luego de un tratamiento de primera línea con fluorpirimidinas o platino.

Algunos financiadores de salud relevados brindan cobertura a este tratamiento. No se hallaron estudios de costo-efectividad en Argentina.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Oubiña M, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Ramucirumab en cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica avanzado**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 622, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RAMUCIRUMAB FOR ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER

### CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence shows that in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer, the use of ramucirumab as second line therapy alone or in combination with paclitaxel is associated to an increase of approximately two months in overall survival. In terms of safety, the most significant adverse event observed is arterial hypertension.

The clinical practice guidelines from the main Oncology Societies recommend this treatment both as monotherapy and in combination with paclitaxel in patients who have presented disease progression after first line therapy with fluoropyrimidines or platinum.

Some health sponsors surveyed cover this treatment. No cost-effectiveness studies have been found in Argentina.

**To cite this document in English:** Oubiña M, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Ramucirumab for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 622, Buenos Aires, Argentina. March 2018. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo. Aproximadamente 22.220 pacientes son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos.<sup>1</sup> La incidencia y mortalidad por cáncer gástrico se observa con mayor frecuencia en el sexo masculino. En Argentina, la incidencia de cáncer gástrico en varones es 10 casos por 100.000 habitantes y la mortalidad es 8 casos por 100.000 habitantes. En el caso de las mujeres las cifras de incidencia y mortalidad son aproximadamente la mitad.<sup>2</sup>

El tratamiento en estadios tempranos consiste en la resección quirúrgica y quimioterapia según el tamaño del tumor y la presencia de metástasis ganglionares. Los estadios avanzados, se definen en base a criterios de irresecabilidad, los cuales son la presencia de metástasis a distancia y la invasión de una estructura vascular importante.<sup>3</sup>

En pacientes con cáncer gástrico avanzado, los objetivos de la quimioterapia son controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida.<sup>3</sup>

Varios agentes citotóxicos son activos contra el cáncer gástrico, incluyendo las fluoropirimidinas, los agentes con platino (cisplatino y oxaliplatino), taxanos (paclitaxel, docetaxel) e irinotecán. Además, el trastuzumab es un agente activo en combinación con quimioterapia citotóxica, para los pacientes con tumores que sobre-expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).<sup>3</sup>

Al igual que con la terapia de primera línea, el objetivo de la terapia de segunda línea es paliar los síntomas y mejorar la sobrevida. Otros agentes como docetaxel e irinotecán han demostrado prolongar la sobrevida como monoterapia en al menos tres ensayos clínicos.<sup>3</sup>

El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2, del inglés Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), evitando la activación y proliferación celular vascular a nivel tumoral.<sup>3</sup>

Se postula el uso de ramucirumab en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esófago-gástrica estadio avanzado dado que podría prolongar la sobrevida y/o mejorar la calidad de vida.

## 2. Tecnología

El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal anti receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, que evita la unión del ligando y la activación de la proliferación de las células endoteliales.<sup>4</sup>

La dosis recomendada es 8 mg/kg en forma endovenosa durante 60 minutos, los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días.<sup>3</sup>

Fue aprobado por la Administración Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) para pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica como monoterapia en abril de 2014 y en combinación con paclitaxel en noviembre de 2014.<sup>4</sup> También fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) en diciembre de 2015 para la misma indicación.<sup>5</sup>

Fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) para el tratamiento de la unión gastro-esofágica o del cáncer gástrico avanzado en pacientes que recibieron un tratamiento previo con platino y fluoropirimidina.<sup>6</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de ramucirumab en cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica avanzado.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Cáncer gástrico o de la unión esófago-gástrico estadio avanzado
<b>Intervención</b>	Ramucirumab
<b>Comparador</b>	Placebo; Paclitaxel; Docetaxel; Irinotecán
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, respuesta completa, calidad de vida. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron cuatro ECAs, dos RS, dos GPC, dos evaluaciones económicas, y 12 informes de políticas de cobertura de ramucirumab en cáncer gástrico avanzado.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo III.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Zhu y cols. publicaron en 2017 un meta-análisis en red acerca del tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico avanzado. La búsqueda finalizó en junio de 2014. Se incluyeron 2.439 sujetos que formaban parte de ocho ECAs. Se comparó el tratamiento con ramucirumab combinado con paclitaxel versus ramucirumab monoterapia; y a su vez versus docetaxel y versus irinotecán. El objetivo principal fue evaluar la mortalidad global. El tratamiento con ramucirumab combinado con paclitaxel se asoció con una reducción significativa de la mortalidad global a 6 meses de seguimiento en comparación con ramucirumab como monoterapia (HR 0,51; IC 95%: 0,30 - 0,86), con paclitaxel (HR 0,81; IC 95%: 0,68 - 0,96), con docetaxel (HR 0,56; IC 95%: 0,33-0,94) y con irinotecán (HR 0,71; IC 95% 0,52-0,99).<sup>7</sup>

Roviello y cols. publicaron en 2017 un meta-análisis acerca de la seguridad del ramucirumab, focalizándose en el efecto adverso hipertensión arterial. La búsqueda finalizó el 1 de septiembre de 2016. Se incluyeron 4.297 pacientes en ocho estudios, los cuales presentaban diagnóstico de cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón de células no pequeñas y hepatocarcinoma. Se comparó el tratamiento de ramucirumab versus placebo, versus paclitaxel, y versus fluorouracilo. La incidencia de cualquier grado de hipertensión osciló en los distintos estudios entre 11 y 37,8% en el grupo de ramucirumab mientras que en el grupo control osciló entre 0 y 12,5% (OR 3,60; IC 95%: 2,93 – 4,42). La incidencia de hipertensión grado 3-4 (en la escala de severidad de eventos adversos) osciló entre 6 y 15,9% en el grupo de ramucirumab y entre 0 y 4% en el grupo de control (OR 4,16; IC 95%: 3,07 – 5,64).<sup>8</sup>

Arnold y cols. publicaron en 2017 una RS cuyo objetivo fue evaluar la seguridad del tratamiento con ramucirumab en distintos tipos de cáncer (gástrico, pulmón, mama, colon, hígado). Se incluyeron seis ECAs con 4.996 pacientes que recibieron ramucirumab versus placebo. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en eventos adversos como trombosis o hemorragias.<sup>9</sup>

Wilke y cols. publicaron en 2014 un ECA (Estudio RAINBOW) cuyo objetivo fue evaluar la sobrevida global de pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico con progresión luego de la primera línea con platino o fluorpirimidina. Se incluyeron 665 pacientes, de los cuales 330 recibieron tratamiento con ramucirumab combinado con paclitaxel, mientras que 335 recibieron placebo más paclitaxel. La mediana de sobrevida global en el grupo de ramucirumab con paclitaxel fue 9,6 meses (IC 95%: 8,5 - 10,8), mientras que en el grupo placebo más paclitaxel fue 7, 4 meses (IC 95%: 6,3 - 8, 4; HR 0,81; IC 95%: 0,68 - 0,96). Los eventos adversos de grado 3 o superior (que ocurrieron en más del 5% de los pacientes) fueron neutropenia 41% en el grupo de ramucirumab más paclitaxel versus 19% en el grupo placebo más paclitaxel, leucopenia 17% versus 7%, hipertensión arterial 14% versus 2%, astenia 12% versus 5%, anemia 9% versus 10% y dolor abdominal 6% vs 3%, respectivamente. La incidencia de neutropenia febril grado 3 o superior fue baja en ambos grupos (3% versus 2%).<sup>10</sup>

Al-Bartran y cols. publicaron en 2016 un análisis del estudio RAINBOW cuyo objetivo fue evaluar la calidad de vida de los pacientes que participaron de dicho estudio. Se utilizó la versión 3.0 del cuestionario de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30, su sigla del inglés *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) al inicio y a intervalos

de seis semanas. El evento primario fue el deterioro en la calidad de vida definido como un aumento mayor a 10 puntos (de los 100 posibles) en dicho cuestionario. Los pacientes tratados con ramucirumab presentaron un tiempo al evento mayor que el grupo placebo 16,3 vs 20% (HR 0,61;  $p < 0,01$ ).<sup>11</sup>

Fuchs y cols. publicaron en 2014 un ECA (Estudio REGARD) cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de ramucirumab en pacientes con cáncer gástrico que presentaron progresión luego de un tratamiento con primera línea con una fluoropirimidina. Se incluyeron 355 sujetos que fueron aleatorizados a recibir ramucirumab versus placebo. Se observó una mediana de sobrevida global en el grupo tratamiento fue de 5,2 meses versus 3,8 meses en el grupo control (HR 0,77; IC 95%: 0,60 - 0,99). La tasa de hipertensión fue más alta en el grupo de ramucirumab que en el grupo placebo (16% versus 8%), mientras que las tasas de otros eventos adversos fueron similares entre los grupos.<sup>12</sup>

Los principales hallazgos en cuanto a la eficacia del tratamiento con ramucirumab se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2. Principales resultados de eficacia**

Estudio	Sobrevida global
Zhu (meta-análisis en red; ramucirumab + paclitaxel)	Vs ramucirumab monoterapia (HR 0,51; IC 95%: 0,30 - 0,86) Vs. paclitaxel (HR 0,81; IC 95% 0,68 - 0,96) Vs docetaxel (HR 0,56; IC 95%: 0,33 - 0,94) Vs. irinotecán (HR 0,71; IC 95%: 0,52 - 0,99)
Estudio RAINBOW (ramucirumab + paclitaxel vs. paclitaxel + placebo)	Mediana 9,6 meses vs. 7, 4 meses (HR 0,81; IC 95%: 0,68 - 0,96)
Estudio REGARD (ramucirumab vs. placebo)	Mediana 5,2 meses vs. 3,8 meses (HR 0,77; IC 95%: 0,60 - 0,99)

### 5.2 Evaluaciones económicas

Kimura y cols. publicaron en 2017 una evaluación económica acerca del uso del ramucirumab asociado al paclitaxel, como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Fue realizado desde la perspectiva del sistema de salud de Japón. Se lo comparó con paclitaxel y con irinotecán. El ramucirumab asociado a paclitaxel resultó ser el esquema menos costo-efectivo comparado con paclitaxel como monoterapia o con irinotecán como monoterapia. Sin embargo resultó ser el esquema mejor tolerado.<sup>13</sup>

Lam y cols. publicaron en 2016 una evaluación económica acerca del uso del ramucirumab como monoterapia o en combinación con paclitaxel, como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Fue realizado desde la perspectiva del sistema de salud de Estados Unidos, con una voluntad de pagar USD 50.000 (dólares estadounidenses) por cada año de vida ganado ajustado por calidad de vida. Se lo comparó con irinotecán, docetaxel y paclitaxel. Irinotecan fue la alternativa más costo-efectiva como segunda línea de tratamiento para pacientes con cáncer gástrico

avanzado. Paclitaxel sería costo-efectivo si el umbral de voluntad de pagar fuese USD 160.000 (dólares estadounidenses) por año de vida ajustado por calidad de vida.<sup>14</sup>

### **5.3 Costos de la tecnología**

El costo de la droga mensualmente es ARS 250.000 (pesos argentinos diciembre/2017) equivalentes a aproximadamente USD 14.000 (dólares estadounidenses diciembre/2017). La ampolla de 500 mg tiene un precio de ARS 124.236, equivalente a USD 7.000 (dólares estadounidenses, diciembre/2017)<sup>15,16</sup>

### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Las guías de práctica clínica de las principales sociedades de oncología recomiendan este tratamiento tanto como monoterapia como en combinación con paclitaxel en pacientes que han presentado progresión de la enfermedad luego de un tratamiento de primera línea con fluorpirimidinas o platino.<sup>17-19</sup>

Sólo algunos de los financiadores de salud relevados brindan cobertura a este tratamiento.<sup>20-30</sup>

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución			País	Año	Cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico segunda línea en combinación con paclitaxel	Cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico segunda línea como monoterapia	
Políticas de Cobertura	ARGENTINA						
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>29,30</sup>			Argentina	2017	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA						
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>27</sup>			Brasil	2017	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>7</sup>			Brasil	2017	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>26</sup>			Chile	2017	NM*	NM*
	POS (#) <sup>8</sup>			Colombia	2017	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>9</sup>			México	2017	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>25</sup>			Uruguay	2017	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				2017		
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>28</sup>			Alemania	2017	NM	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>13</sup>			Australia	2017	NM*	NM*
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>31</sup>			Canadá	2015	SI	No
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>32</sup>			Francia	2015	SI	SI
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>23</sup>			EE.UU.	2015	SI	SI
	Aetna <sup>24</sup>			EE.UU.	2016	SI	SI
	Anthem <sup>6</sup>			EE.UU.	2017	SI	SI
	Cigna <sup>14</sup>			EE.UU.	2017	NM	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>17</sup>			Reino Unido	2016	No	No
Guías de práctica	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <sup>19</sup>			EE.UU.	2017	SI	SI
	European Society of Medical Oncology (ESMO) <sup>18</sup>			Europa	2016	SI	SI

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

## Informe de Respuesta Rápida

### **Ramucirumab en cáncer gástrico**

Fecha de realización: Marzo de 2018

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

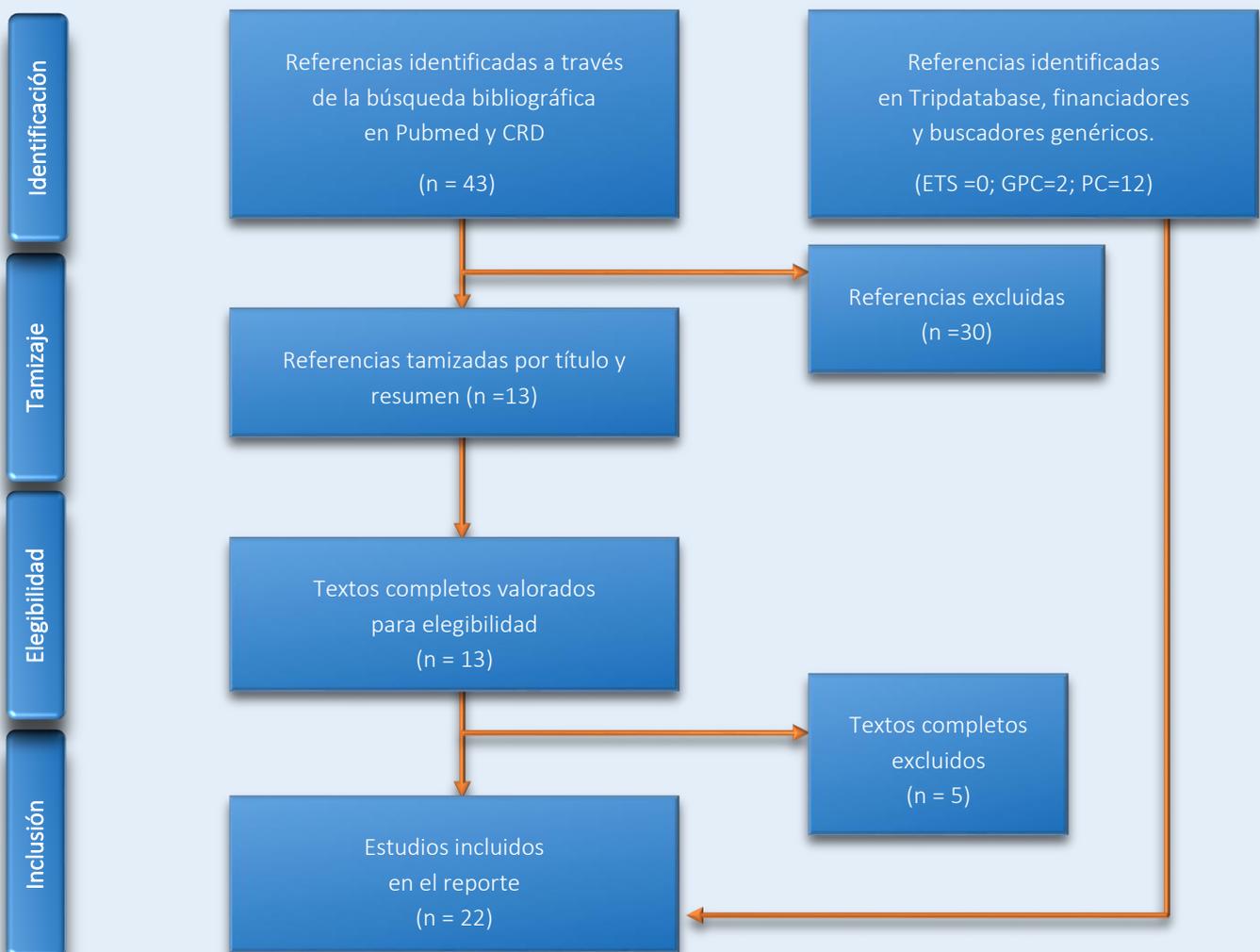
**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 15 de diciembre de 2017. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Stomach Neoplasms[Mesh] OR Stomach Neoplas\*[tiab] OR Gastric Cancer[tiab] OR Gastric Neoplas\*[tiab] OR Stomach Cancer [tiab] OR Gastric Tumor\*[tiab] OR Stomach Tumor\*[tiab]) AND (Ramucirumab[Supplementary Concept] OR Ramucirumab[tiab] OR Cynamza[tiab]) AND {(Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys\*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline\*[ti] OR guide line\*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation\*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random\*[ti] OR Controlled Trial\*[tiab] OR Control Trial\*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))}

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados**



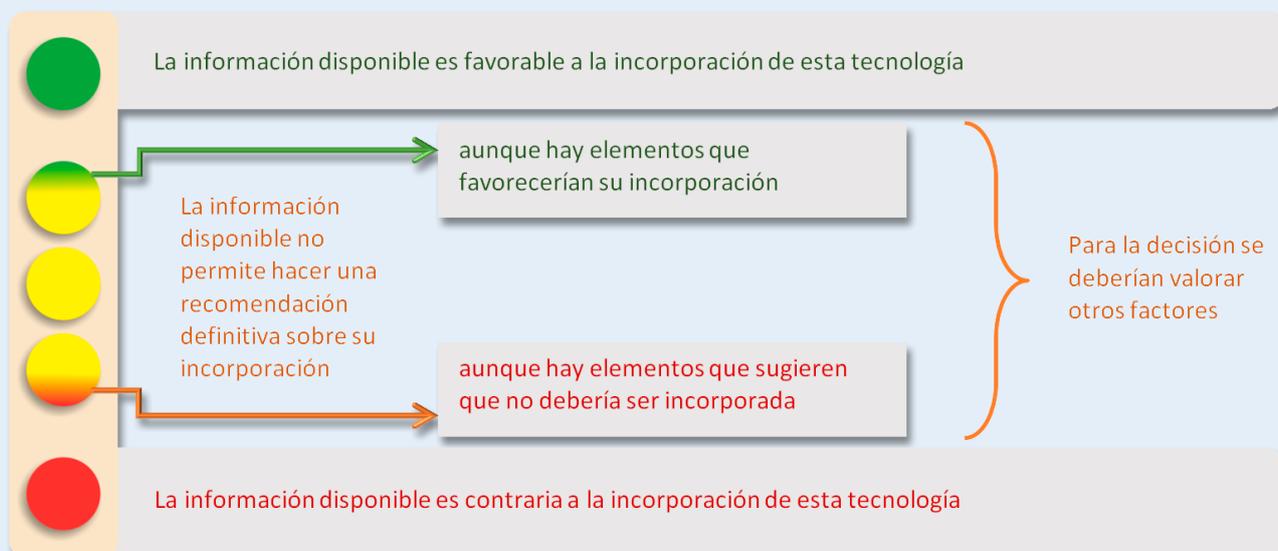
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato**

Calidad de la evidencia (basada en GRADE) <sup>€</sup>	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Beneficio neto (basada en IQWiG) <sup>¥</sup>	
Mayor	Sobrevida (RR $\leq 0,85$ ) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $\leq 0,75$ )
Considerable	Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$ ) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$ ) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$ )
Menor	Sobrevida (RR $> 0,95$ y $< 1$ ) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $> 0,90$ y $< 1$ ) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$ )
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) ó El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

<sup>€</sup>Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926.

<sup>¥</sup> Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>

<sup>‡</sup>Haynes RB, et.al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;330(7501):1179.

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Ramucirumab en cáncer gástrico o en la unión gastro-esofágica

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico o gastro-esofágico avanzado, que cumpla con los siguientes requisitos

- La estirpe del tumor debe ser adenocarcinoma.
- El paciente debe haber presentado progresión de la enfermedad luego de haber recibido un tratamiento previo con fluoropirimidina o platino.
- Presentar un score ECOG 0 o 1.



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

La dosis es 8 mg/kg de peso en infusión endovenosa los días 1 y 15 de ciclos de 28 días. Se autorizará la cobertura del tratamiento hasta que se demuestre progresión de la enfermedad o un efecto adverso intolerable.



### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para su autorización se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en oncología, informe anatomopatológico completo de la pieza quirúrgica, solicitud de la tecnología firmada por médico especialista en oncología. También deberá presentar un Informe realizado por médico oncólogo tratante que certifique la progresión de la enfermedad luego de haber recibido un tratamiento con fluoropirimidina o platino.

### Anexo III. GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Respuesta completa (RC)\*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)\*: reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)\*: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)\*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)\*: proporción de pacientes con RC + RP.

\* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

# Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

### Escala del estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieran un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación para realizar las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a estar sentado o acostado más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Totalmente confinado a estar sentado o acostado.
5	Muerto.

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chan W. Epidemiology of gastric cancer. UpToDate; 2017: <https://www.uptodate.com/>. Accessed 15 12 2017.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Vigilancia epidemiológica del cáncer. *Análisis de Situación de Salud por Cáncer*. Argentina 2016: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000925cnt-2016-12-21-boletin-epidemiologia.pdf>. Accessed 15 12 2017.
3. Bendell Y. Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. UpToDate; 2017: <https://www.uptodate.com/>. Accessed 15 12 2017.
4. Casak SJ, Fashoyin-Aje I, Lemery SJ, et al. FDA Approval Summary: Ramucirumab for Gastric Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Aug 1 2015;21(15):3372-3376.
5. European Medicine Agency. Summary Of Product Characteristics. European Medicine Agency: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf). Accessed 17 12 2017.
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición N 4691. ANMAT; 2017: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/mayo\\_2017/Dispo\\_4691-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2017/Dispo_4691-17.pdf). Accessed 15 12 2017.
7. Zhu X, Ko YJ, Berry S, Shah K, Lee E, Chan K. 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*. Jul 2017;20(4):646-654.
8. Roviello G, Pacifico C, Corona P, Generali D. Risk of hypertension with ramucirumab-based therapy in solid tumors: data from a literature based meta-analysis. *Investigational new drugs*. Aug 2017;35(4):518-523.
9. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Dec 1 2017;28(12):2932-2942.
10. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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. *The Lancet. Oncology*. Oct 2014;15(11):1224-1235.
11. Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Apr 2016;27(4):673-679.
12. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. 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)*. Jan 4 2014;383(9911):31-39.
13. 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. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. Jan 01 2017:1078155217707335.
14. Lam SW, Wai M, Lau JE, McNamara M, Earl M, Udeh B. Cost-Effectiveness Analysis of Second-Line Chemotherapy Agents for Advanced Gastric Cancer. *Pharmacotherapy*. Jan 2017;37(1):94-103.
15. Kairosweb. Argentina: Kairos; 2017: <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-cyramza-26584>. Accessed 15 12 2017.
16. Banco de la Nación Argentina. 2017: <http://www.bna.com.ar/>. Accessed 16 12 2017.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. United Kingdom 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378>. Accessed 25 09 2017.
18. Smyth E VM, Allum W. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society of Medical Oncology; 2016: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Gastric-Cancer>. Accessed 11 12 2017.
19. Ajani J DATBM. Gastric Cancer. United States: National Comprehensive Cancer Network; 2017: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf). Accessed 10 12 2017.
20. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). 2017: <http://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing>. Accessed 25 09 2017.
21. Plan Obligatorio de Salud (POS). Bogotá 2017: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio.aspx?value=H4sIAAAAAA>

- [AEAGNgZGBq%2bA8EIBoE2EAMqZLMgnxbA7Wk0uLC0tSURNuSosSS0qrS3MQkbgDNMLK6MgAAAA%3d%3d](#). Accessed 31 08 2017.
22. Cuadro Básico Y Catálogo De Medicamentos. 2017.  
[http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/CB2014/index/EDICION\\_2016\\_MEDICAMENTOS.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf). Accessed 30 08 2017.
  23. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Healthcare Common Procedure Coding System (HCPCS) Public Meeting Agenda for Drugs, Biologicals and Radiopharmaceuticals. 2015:  
<https://www.cms.gov/Medicare/Coding/MedHCPCSGenInfo/Downloads/2015-05-08-DrugAgenda.pdf>. Accessed 25 09 2017.
  24. Aetna. Ramucirumab (Cyramza). 2016:  
[http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0883.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0883.html). Accessed 25 09 2017.
  25. Fondo Nacional de Recursos. 2017: [http://www.fnr.gub.uy/tratamientos\\_con\\_medicamentos](http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos)  
Accessed 25 09 2017.
  26. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de Prestaciones Específicas. 2017:  
[http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado\\_Prestaciones\\_Especificas\\_Anexo\\_Decreto\\_AUGE\\_2016.pdf](http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf). Accessed 15 12 2017.
  27. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC-SUS). 2017:  
<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes> Accessed 25 09 2017.
  28. Der Gemeinsame Bundesausschuss. Berlin2017: <http://www.english.g-ba.de/benefitassessment/resolutions/>. Accessed 30 08 2017.
  29. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Plan Médico Obligatorio (PMO). Buenos Aires2002:  
[https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res\\_201.php](https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php). Accessed 31 Agosto 2017.
  30. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Resolución 400/16. Sistema Único de Reintegro. Superintendencia de Servicios de Salud. Buenos Aires2016:  
<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/265000-269999/266970/norma.htm>. .  
Accessed 31 Agosto 2017.
  31. 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](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ramucirumab_cyramza_gc_fn_rec.pdf).  
Accessed 25 09 2017.
  32. 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](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/cyramza_synthese_ct14134.pdf). Accessed 25 09 2017.