



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-RAMUCIRUMAB/V1/18122015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en cáncer gástrico

Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015

El cáncer de estómago es el quinto en frecuencia en el mundo con grandes diferencias geográficas en su incidencia. China es el país con mayor incidencia del mundo y en Japón es el cáncer más frecuente en varones. En occidente su incidencia ha ido disminuyendo en los últimos 60 años, salvo en la localización de la unión esófago-gástrica y cardias. La tasa estandarizada por edad es de 7,8 casos por 100.000 habitantes en España (1). En España hay grandes diferencias geográficas, siendo las tasas de incidencia particularmente altas en algunas zonas de Castilla y León y Galicia, llegando a alcanzar tasas de incidencia de las más altas de Europa. Aunque la mortalidad por cáncer de estómago desciende a un ritmo del 3% desde 1975, en España el cáncer de estómago es la sexta causa de muerte por cáncer, tanto en mujeres como en varones. El descenso en las tasas de incidencia y mortalidad se interpreta como reflejo del desarrollo socio-económico (2).

La expresión de HER2 se ha implicado en el desarrollo del cáncer de estómago. Algo menos del 20% de casos en población occidental son positivos y la positividad es más frecuente en la histología de tipo intestinal.

Como en otros tumores del tracto gastrointestinal, el tratamiento primario curativo es la cirugía en casos de enfermedad localizada, aunque actualmente la cirugía debe estar integrada en una aproximación terapéutica multimodal. Las recidivas tras la cirugía se sitúan en torno al 70% y la supervivencia a 5 años es algo inferior al 28%. La mayor parte de los pacientes tendrán enfermedad irreseccable al diagnóstico.

El tratamiento sistémico sigue siendo la piedra angular en los tratamientos del cáncer de estómago localmente avanzado y metastásico y se recomienda la evaluación sistemática de HER2 al diagnóstico de la enfermedad metastásica. Aunque no hay un estándar absoluto en primera línea, la combinación de cisplatino y 5 fluorouracilo es superior al 5 FU como agente único y normalmente forma parte del tratamiento inicial. Con este tratamiento, se puede esperar una supervivencia en torno a 7-9 meses. La adición de otros fármacos como antraciclinas o taxanos a la primera línea es más controvertida. El docetaxel está aprobado para su uso en primera línea en combinación con cisplatino y 5 fluorouracilo, pero en la práctica clínica su uso se restringe a pacientes con ECOG 0-1. El cisplatino puede sustituirse por oxaliplatino y el 5 fluorouracilo por capecitabina sin comprometer la eficacia (3). En los casos en que el tumor sobreexpresa HER-2, la adición de trastuzumab a la combinación de cisplatino-fluoropirimidina mejora la supervivencia en 2,7 meses. Con respecto a la segunda línea, las actitudes han sido hasta ahora muy diferentes según médicos, países y continentes. Docetaxel, irinotecán o paclitaxel son los medicamentos a considerar en este escenario. Se han considerado factores pronósticos independientes para la segunda línea: performance status, nivel de hemoglobina, CEA, la enfermedad localmente avanzada, número de localizaciones metastásicas y tiempo a la progresión en la primera línea. El performance status se confirma como un factor importante

al decidir el tratamiento en segunda línea, tanto como factor pronóstico como predictor (4-6).

Desde que en 1989 se clonó el VEGF, no se ha cesado en la investigación de la angiogénesis. La familia de VEGF consta de cinco ligandos (VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D y el factor de crecimiento placentario PIGF) y tres receptores con actividad tirosín-kinasa (VEGF-R1, R2 y R3). Cuando los receptores VEGF se activan, ponen en marcha una cascada de señales que resultan en neovascularización, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y migración de las células endoteliales de la médula ósea. Bevacizumab que fue el primer antiangiogénico aprobado por las agencias reguladoras, se une específicamente al ligando VEGF-A impidiendo que interactúe con el receptor. Aflibercept contiene porciones de los dominios extracelulares de VEGF-R1 y R2 e impide la unión de VEGF-A, VEGF-B y PIGF con VEGF-R. Otros antiangiogénicos actúan a nivel del nivel tirosín-kinasa e incluyen sorafenib, sunitinib, regorafenib, axitinib y cabozantinib. Los niveles elevados de VEGF en pacientes con cáncer de estómago, se asocian con mayor agresividad tumoral y menor supervivencia (7-8).

RAMUCIRUMAB (CYRAMZA®)

Cyramza® está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina.

En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidina, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es apropiado.

Ramucirumab 10 mg/ml se encuentra disponible como concentrado para solución para perfusión. Tiene la designación de medicamento huérfano.

Farmacología

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2).

La exposición fue algo superior en mujeres. Los datos de farmacocinética fueron similares para mayores de 75 años que para 65-75. Ramucirumab no está sujeto al metabolismo por enzimas p450 ni a la excreción renal. Ramucirumab se elimina por degradación proteolítica a aminoácidos y pequeños péptidos. Tiene una vida media de 8 días. La situación de estabilidad se alcanza tras el 3°-4° ciclo.

No hay datos de seguridad ni de eficacia en pacientes con insuficiencia renal y hepática. En cáncer de estómago tanto VEGFs como el receptor 2 (VEGFR-2) están sobreexpresados y esto podría ser un biomarcador de la agresividad tumoral. Sin embargo, hasta ahora no se han identificado biomarcadores predictivos de la actividad de ramucirumab.

Eficacia

Los principales datos de eficacia de ramucirumab proceden de dos estudios fase III, el estudio REGARD y el estudio RAINBOW.

Estudio REGARD

Es un ensayo fase III doble ciego, controlado con placebo que incluyó 355 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica que hubieran progresado a la primera línea de QT para enfermedad avanzada con cisplatino y/o 5FU. Debían tener un ECOG 0-1. La aleatorización se hizo 2:1 (ramucirumab frente a

placebo). 238 pacientes recibieron ramucirumab (8 mg/kg IV cada dos semanas). El 69% de la población fue occidental y el 76% de los sujetos caucásicos (9).

El tratamiento consistía en la administración de ramucirumab 8 mg/kg o placebo cada 2 semanas. El objetivo primario del estudio fue supervivencia global. La mediana de supervivencia en el grupo de ramucirumab fue de 5,2 meses versus 3,8 meses en el brazo de placebo (HR 0,77; IC 95 % [0,6-0,99]). Esta diferencia siguió siendo significativa tras ajustar por otras variables pronósticas (*performance status*, localización y enfermedad peritoneal). También hubo mejoría estadísticamente significativa en supervivencia libre de progresión, con una mediana de SLP de 2,1 meses para el tratamiento y 1,3 meses para el placebo (HR 0,48; IC 95 % [0,4-0,6]).

La tasa de respuesta objetiva (que incluye respuesta completa o parcial y estabilidad) fue significativamente mayor en el brazo de ramucirumab (49% vs. 23%).

Tabla 1: resultados de eficacia del estudio REGARD en la población ITT

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Supervivencia Global, meses		
Mediana (IC 95%)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Hazard ratio (IC 95%)	0,776 (0,603; 0,998)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,0473	
Supervivencia Libre de Progresión, meses		
Mediana (IC 95%)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,483 (0,376; 0,620)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	<0,0001	
Rango de % PFS a las 12 semanas	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza

En el momento de la primera evaluación, un 77% del grupo placebo había progresado o muerto, frente a un 51% en el grupo de ramucirumab. En el análisis por subgrupos para supervivencia, cuando se consideraba la región, el cual fue un criterio de estratificación, en la región 1 (América del Norte, Europa, Australia y Nueva Zelanda) parecía perderse el beneficio en SG. Además parecía observarse menos eficacia con ramucirumab en mujeres y en el subtipo histológico intestinal. Sin embargo, este hecho no se observó en el estudio RAINBOW.

En cuanto a localizaciones metastásicas había más en el brazo de placebo (39% vs 32% con dos o más) y también había más metástasis peritoneales, que es un factor de muy mal pronóstico (38,5% en placebo y 26,9% en el brazo de ramucirumab). También en el brazo de placebo hubo más pacientes con progresión precoz a la primera línea.

Estudio RAINBOW

Es un ensayo fase III global, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esófago-gástrica avanzado que hubieran progresado durante la primera línea (con platino-fluoropirimidina) o en los 4 meses siguientes (10). Se permitía haber recibido tratamiento con anticlinal en primera línea.

El tratamiento consistió en ramucirumab 8 mg/kg o placebo los días 1 y 15 más paclitaxel 80 mg/kg los días 1, 8, 15 de un ciclo de 28 días. Los pacientes tenían que tener un ECOG 0-1. Se aleatorizaron 665 pacientes con una mediana de edad de 61 años. La mayoría (60%) eran occidentales (Norte América y Europa) y aproximadamente 1/3 eran asiáticos.

El objetivo primario que era mejorar la supervivencia global, se alcanzó al conseguir el brazo experimental una mediana de 9,63 meses frente a 7,36 meses en el brazo con placebo + paclitaxel (HR 0,807; 95% IC 0,678-0,962). Los pacientes asiáticos no parecen obtener el mismo beneficio en SG y se desconocen las razones por

las que esto ocurre aunque hay que destacar que la mediana de supervivencia en Asia, ha sido más larga que en las otras regiones siendo 12,1 meses para el brazo experimental y 10,5 meses para el brazo de paclitaxel. La mediana de la supervivencia libre de progresión con ramucirumab y paclitaxel fue significativamente más prolongada que con paclitaxel solo (4,4 meses vs 2,9 HR 0,635 (0,536-0,752); 1,5 meses de diferencia). También fue superior la tasa de respuestas (28% vs. 16%; p=0,0001) y el control de la enfermedad (80% vs 64% p<0,0001). Tabla 2.

Tabla 2: resultados del estudio RAINBOW en la población ITT

	Cyramza más paclitaxel N=330	Placebo más Paclitaxel N=335
Supervivencia Global, meses		
Mediana (IC 95%)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,807 (0,678; 0,962)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,0169	
Supervivencia Libre de Progresión, meses		
Mediana (IC 95%)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,635 (0,536; 0,752)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (RC +RP)		
Valor de la tasa en porcentaje (IC 95%)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Odd ratio	2,140 (1,449; 3,160)	
Valor de p estratificado (CMH)	0,0001	

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza, RC= respuesta completa, RP= respuesta parcial, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel.

Seguridad

Las reacciones adversas clínicamente más relevantes fueron los eventos tromboembólicos arteriales, la perforación gastrointestinal y la hemorragia digestiva grave. Las reacciones más frecuentes fueron fatiga/astenia, neutropenia, leucopenia, diarrea, epistaxis e hipertensión. No se ha comunicado mayor riesgo de episodios de fístula pero, al igual que para el resto de inhibidores de la angiogénesis, es un riesgo identificado en el plan de gestión de riesgos.

Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en su mayor parte siguiendo al primer o al segundo ciclo. Ocurrieron en el 11,5% de los pacientes incluidos en los fase II (antes de la administración sistemática de premedicación, como actualmente se establece en la ficha técnica).

En el estudio REGARD hubo más retrasos de ≥ 7 días en el brazo de ramucirumab (5,1% vs 1,7%), más dosis omitidas (20,3% vs 10,4%) y reducción de dosis (1,3% vs 0,9%) que en el brazo de placebo. Hubo más reacciones adversas en el brazo de ramucirumab que en el de placebo (más del doble). Los AA que llevaron a modificación de dosis o retraso fueron astenia (2,1%), dolor abdominal (1,7%) y anemia (1,3%) en el brazo de ramucirumab y astenia (1,7%) y vómitos (1,7%), en el brazo de placebo.

1,7% de pacientes tuvieron eventos arteriales tromboembólicos (vs 0). La epistaxis fue más frecuente (4,7 vs 0,9%) pero no los sangrados en general (12,7 vs 11,3%) ni los graves (3,4 vs 2,6%). Hubo dos perforaciones GI en el brazo de ramucirumab y uno en el de placebo. Esta baja incidencia de efectos adversos esperados, se ha considerado que está en relación con la baja exposición al fármaco. Hubo 3 fístulas en el brazo de ramucirumab y una en el de placebo. No hubo diferencias en enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (3,8% en ambos brazos).

En el ensayo RAINBOW el porcentaje de pacientes que tuvo un acontecimiento adverso fue similar en ambos brazos (47% en el experimental vs 42% con paclitaxel). Seis pacientes (2%) tratados con ramucirumab tuvieron acontecimiento adverso que acabó en muerte con una relación causal y 5 pacientes (2%) los tuvieron en el brazo control.

En el ensayo RAINBOW la incidencia de neutropenia fue mayor en el brazo de ramucirumab (40,7% v 18,8%), aunque eso no supuso una mayor tasa de neutropenia febril. Hubo también más incidencia de neuropatía g3 (8,3 vs 4,6%) y de diarrea.

DISCUSIÓN

En el momento del diseño del REGARD (2008), la segunda línea de quimioterapia en cáncer gástrico no podía considerarse el tratamiento estándar, aunque actualmente hay pocas dudas con respecto al beneficio que supone (11). En los últimos cuatro años, se han publicado los resultados de 3 ensayos multicéntricos fase III. Los tres ensayos muestran reducción en el riesgo de muerte y la reducción en los tres casos fue de similar magnitud, lo que confiere más consistencia en los hallazgos (12-14). Docetaxel e irinotecán se exploraron en monoterapia y en regímenes administrados cada 3 semanas. En ambos casos se incluyeron pacientes con ECOG 0-2. El tercer ensayo (en población coreana) exploró en segunda o tercera línea docetaxel o irinotecán bisemanal (a elección del investigador) frente a mejor cuidado de soporte. Y la ventaja que obtiene en supervivencia es destacable porque el 33% de los pacientes recibieron tratamiento posteriormente (en segunda, tercera o cuarta línea) y además la supervivencia fue mejor para esos que fueron tratados que para los que no recibieron tratamiento tras el ensayo (14). En 2007, se puso en marcha en Japón un ensayo fase III (WJOG 4007), aceptando que allí la primera línea estándar era cisplatino-S1 y que la práctica habitual en su entorno era ofrecer tratamiento de rescate con taxanos o con irinotecán (a diferencia del planteamiento en REGARD que consideró estándar mejor cuidado de soporte). Aleatorizaron a los pacientes que no tenían enfermedad peritoneal (y esto es una característica particular de este ensayo) a recibir paclitaxel vs irinotecán comparando ambos fármacos en segunda línea, esperando encontrar que irinotecán fuera superior. No se pudo confirmar ese beneficio para irinotecán y ambos se consideran opciones terapéuticas similares en segunda línea. Las cifras de supervivencia alcanzadas en ambos brazos en este ensayo, probablemente tienen relación con la selección de pacientes sin carcinomatosis peritoneal (15).

Un metanálisis reciente encuentra un HR de 0,82 con las segundas líneas, que alcanza el 0,73 cuando sólo se analizan los ensayos positivos. Si se analiza la supervivencia por tipo de tratamiento, la quimioterapia obtiene un HR del 0,73 y ramucirumab un 0,77 (16). Sigue habiendo dudas sobre un posible papel para la QT de combinación en segunda línea (16-18) si bien este metanálisis incluye estudios de diferente peso, siendo los estudios de quimioterapia con menos pacientes y catalogados como de menor peso.

En ese metanálisis (que sólo incluyó estudios en fase III) no se ha incluido un estudio fase II que explora la actividad de apatinib en paciente con cáncer de estómago metastásico en pacientes asiáticos en progresión a la segunda línea de tratamiento (19). Además de encontrar ventajas en SLP y SG se observa una interesante actividad en carcinomatosis peritoneal. El perfil de toxicidad fue diferente al administrarlo una vez al día frente a dos veces al día (tolerándose mejor la administración única). Cabe recordar que los también prometedores resultados del ensayo fase II con everolimus no se trasladaron al fase III (que incluyó terceras líneas) (20) (Tabla 3).

Con respecto a los objetivos que deben evaluarse en segunda línea, no se ha podido demostrar que se puedan usar como subrogados de SG ni SLP, ni tasa de respuestas, ni tasa de control de la enfermedad (21).

Hasta la fecha, ramucirumab es el primer medicamento aprobado en 2ª línea de cáncer gástrico metastásico. Sin embargo, para situar el

papel del ramucirumab en el tratamiento del cáncer de estómago metastásico no podemos dejar de considerar las condiciones de los dos ensayos. Por una parte, el brazo control del ensayo de monoterapia (REGARD) no se puede considerar estándar actualmente. Y por otra parte, los criterios de inclusión han sido muy restrictivos en el estado general lo que impide la extrapolación de resultados. En los dos ensayos con ramucirumab, sólo se incluyeron pacientes con ECOG 0-1, a diferencia de los ensayos que comparan quimioterapia con mejor cuidado de soporte que sí incluyeron pacientes con ECOG-2. El perfil de tratamientos previos también alerta sobre una selección de pacientes que podría no representar la población general en segunda línea. En el RAINBOW, menos del 10% de los pacientes incluidos había recibido trastuzumab y en el REGARD ni siquiera se describe. Se estima que la sobreexpresión de HER2 ocurre en un 20% de cáncer gástrico metastásico por lo que o los pacientes no recibieron el mejor tratamiento en primera línea, o no refleja la población diana real (también es posible que hubiera tendencia a mantener trastuzumab en segunda línea a la progresión, como se hace en cáncer de mama y eso limitara el reclutamiento de pacientes HER2+). Pero en cualquier caso, se dispone de muy escasa información en esa población. El diseño del estudio RAINBOW excluía los pacientes que hubieran recibido primera línea según el esquema DCF (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo, o modificado) que es un estándar en nuestro medio en pacientes con ECOG 0-1. Estos pacientes, que fueron excluidos del RAINBOW, estaban escasamente representados en el REGARD (29 pacientes, 8% de la población).

Tabla 3: Segundas líneas en cáncer de estómago

SEGUNDAS LÍNEAS EN CÁNCER DE ESTÓMAGO				
	Patients	ECOG	OS	HR
Irinotecan (Th)	21 p	0-2	4.0	0.48 (0.25-0.92)
BSC	19 p		2.4	
Docetaxel	84 p	0-2	5.2	0.67 (0.49-0.92)
BSC	84 p		3.6	
Docetaxel/irinotecan	133	0-1	5.3	0.66 (0.48-0.89)
BSC	69		3.8	
Paclitaxel (Hironaka)	108	0-2	9.5	1.13 (0.86-1.49)
Irinotecan	111		8.4	
Ramucirumab	238	0-1	5.2	0.78 (0.60-1.00)
Placebo	117		3.8	
Everolimus ^x	439	0-2	5.4	0.90 (0.75-1.08)
Placebo	217		4.3	
Apatinib 850 ^{xi}	47	0-1	4.83	0.37 (0.22-0.62): Ap/pl
Apatinib 425 bid	46		4.27	0.41 (0.24-0.72): Ap/pl
Placebo	48		2.5	1.28 (0.75-2.17): Pl/Pl
Paclitaxel (Wilke)	335	0-1	7.36	0.81
Paclitaxel + ramucirumab	330		9.63	0.68-0.96

En el ensayo REGARD, parece que no se benefician de ramucirumab los "occidentales" (europeos, norteamericanos y australianos) y en el RAINBOW parece que no se benefician los asiáticos, sin que haya una explicación para ello.

En el análisis por subgrupos para supervivencia global, se observa un mayor beneficio en pacientes con tumor de la unión gastroesofágica que en los que presentan localización gástrica, los cuales podrían no beneficiarse del tratamiento. Se trata de un análisis pre-especificado y la diferencia podría deberse a una diversa actividad del antiangiogénico según la localización, pero no es consistente con el análisis por subgrupos realizado para supervivencia en el estudio REGARD, que no presenta diferencia alguna de actividad según la localización. En consecuencia, la diferencia podría deberse al azar y no parece relevante para el posicionamiento.

A pesar de que mayores concentraciones de ligandos o receptor podrían ser predictivas, no se estratificó en función de ello ni se ha hecho análisis por subgrupos. Tampoco se ha analizado la sobreexpresión de HER-2. Las mutaciones de RAS, RAF o PIK3CA podrían tener un papel en la resistencia a ramucirumab. La ausencia

de estudio de biomarcadores es un gran inconveniente porque los brazos podrían estar desequilibrados en factores pronósticos, y porque no sabemos si el limitado beneficio en supervivencia podría ser mejor en pacientes seleccionados.

Tiene interés analizar el impacto que pueden tener estos estudios en pacientes que llegan con buen ECOG a la primera línea y que han podido recibir docetaxel en primera línea.

El ensayo REGARD, tiene alguna debilidad que compromete la validez interna (por desequilibrio en factores pronósticos). Además, la supervivencia que se alcanza con ramucirumab en monoterapia (5,2 meses) es inferior a la que alcanza paclitaxel en el ensayo RAINBOW (7,36 meses) sin que eso pueda justificarse por una diferencia en los factores pronósticos disponibles en las poblaciones.

Otro dato de interés es que en otro ensayo aleatorizado en primera línea (pero en combinación con FOLFOX en lugar de paclitaxel), no se consiguió ventaja ni en SLP ni en SG (22). Esto nos advierte de las precauciones que se deben tomar a la hora de extrapolar los datos de RAINBOW a otras combinaciones. No se puede descartar que la quimioterapia con la que se asocie, sea crucial y que no se obtengan los mismos resultados en combinaciones de platino. Esto estaría en línea con los resultados negativos del ensayo AVAGAST que combinaba bevacizumab con cisplatino-fluoropirimidina. (23)

La elección de la segunda línea debe realizarse teniendo en cuenta la toxicidad esperada, las características individuales y los tratamientos previos. Pero puede afirmarse que el tratamiento en segunda línea en monoterapia mejora la supervivencia tanto con quimioterapia (irinotecán, docetaxel, paclitaxel) como con ramucirumab. El tratamiento combinado de paclitaxel-ramucirumab, con respecto a paclitaxel solo, mejora la supervivencia en 2,2 meses, con un HR de 0,80 y un perfil de toxicidad moderado, en pacientes, con cáncer gástrico avanzado en segunda línea con ECOG 0-1. Aunque no hay un ensayo que compare ramucirumab en monoterapia frente a ningún agente quimioterápico en monoterapia, la lectura cuidadosa de los ensayos publicados no sugiere una ventaja en eficacia para ninguno de ellos. Vale la pena señalar que los ensayos con docetaxel e irinotecán en monoterapia demostraron la ventaja en supervivencia incluyendo pacientes con ECOG 2 (14-26%) y permiten la administración trisemanal.

Aunque el perfil de toxicidad de ramucirumab parece manejable respetando las recomendaciones de la ficha técnica, hay que insistir, al igual que con otros tratamientos de estas características, en una especial precaución en el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática. Los efectos adversos más frecuentes fueron astenia, hipertensión, leucopenia, neutropenia y epistaxis. Hay gran incertidumbre en lo que se refiere a la seguridad en pacientes con comorbilidades y ECOG > 1 ya que son poblaciones que no se han incluido en los ensayos. La presencia de cirrosis hepática podría comprometer la seguridad de ramucirumab.

CONCLUSIÓN

El ramucirumab en combinación con paclitaxel aumenta modestamente la supervivencia frente a paclitaxel en pacientes que no han recibido taxanos en primera línea y que tienen un ECOG de 0-1. No se debería utilizar ramucirumab en combinación con otros fármacos fuera de ensayo clínico.

El uso de ramucirumab en monoterapia debe restringirse a aquellos pacientes con ECOG 0-1 en los que el uso de quimioterapia no se considere adecuado. Existe incertidumbre sobre el uso de ramucirumab en pacientes HER2+.

El uso de ramucirumab en monoterapia y en combinación con paclitaxel es seguro, con un perfil de efectos adversos manejable.

Habría que tener una especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

No hay datos para utilizar ramucirumab más allá de la segunda línea ni en pacientes con ECOG > 1.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez calculado el impacto presupuestario que supone la comercialización de ramucirumab, así como un análisis coste efectividad incremental, sólo se podría considerar la utilización de ramucirumab en los pacientes ECOG 0-1 y que no hayan recibido taxanos en primera línea (asociado a paclitaxel) y en pacientes ECOG 0-1 no candidatos a quimioterapia (ramucirumab en monoterapia), siempre que se garantice que el coste efectividad en la práctica es adecuado.

Existe incertidumbre sobre el uso de ramucirumab en pacientes HER2+.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2012. Acceso: Febrero 2015. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. A. Cabanes, B. Pérez-Gómez, N. Aragonés, M. Pollán, G. López-Abente. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2009.
3. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR, upper gastrointestinal clinical studies group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Eng J Med 2008; 358: 36-46.
4. Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, Vincenzi B, Giordani P, Alessandrini P, Testa E, Tonini G, Catalano G. Second line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? Br J Cancer 2008; 99(9): 1402-1407.
5. Lee J, Lim T, Uhm JE et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. Ann Oncol 2007; 18: 886-891.
6. Wilson D, Hiller L, Geh JI. Review of second line chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005; 17(2): 81-90.
7. Juttner S, Wissmann C, Jöns T, Vieth M, Hertel J, Gretschel S, Schlag PM, Kimmner W, Hocker M. Vascular endothelial growth factor D and its receptor VEGF-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 28-240.
8. Suzuki S, Dobashi Y, Hatakeyama Y, Tajiri R, Fujimura T, Heldin CH, Ooi A. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and vascular endothelial growth factor-A expression, PDGF receptor-β phosphorylation and microvessel density in gastric cancer. BMC cancer 2010; 10: 659.
9. Fuchs cs, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C 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 2014; 383:31-39.
10. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-



- esophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1224-35.
11. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK et al. Second line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 2850-4.
12. Thuss-Patience PC; Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer- A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47: 2306-2314.
13. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 78-86.
14. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1513-1518.
15. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WOJG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4438-4444.
16. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F, de Braud F, Di Bartolomeo M. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLOS One* 2014; 9(9): e108940. doi: 10.1371/journal.pone.0108940. eCollection 2014.
17. Sym SJ, Hong J, Park J, Cho EK, Lee JH, Park YH, Lee WK, Chung M, Kim HS, Park SH, Shin DB. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 481-8.
18. Maruta F, Ishizone S, Hiraguri M, Fujimori Y, Shimizu F, Kumeda S, Miyagawa S. A clinical study of docetaxel with or without 5'DFUR as a second-line chemotherapy for advanced gastric cancer. *Med Oncol* 2007; 24: 71-5.
19. Li J, Qin S, Xu J, Guo W, Xiong J, Bai Y et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3219-25.
20. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3935-43.
21. Shitara K, Matsuo K, Muro K, Doi T, Ohtsu A. Correlation between overall survival and other endpoints in clinical trials of second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 362-370.
22. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, Firdaus I, Philip PA, Cohn AL et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): randomized, double-blind multicenter phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 4004).
23. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-76.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Ana Ruiz

Servicio de Oncología Médica. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.