



Brasília, DF | Dezembro de 2024

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Ramucirumabe** em monoterapia ou associado a paclitaxel para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde- SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Unidade de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - UATS / HAOC

### **Perspectiva do Paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Relatório (patente)**

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Revisão**

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos que compararam ramucirumabe em monoterapia ou associados a paclitaxel com placebo.....	20
Figura 2. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos que compararam ramucirumabe em monoterapia ou associados a paclitaxel para o desfecho de sobrevida livre de progressão.....	21
Figura 3. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos que compararam ramucirumabe em monoterapia ou associados a paclitaxel para o desfecho de taxa de resposta objetiva.....	22
Figura 4. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos que compararam ramucirumabe em monoterapia ou associados a paclitaxel para o desfecho de eventos adversos grau 3 ou superior.....	23
Figura 5. Modelo conceitual da análise de sobrevida particionada.....	30
Figura 6. Análise de sensibilidade univariada ramucirumabe + paclitaxel versus paclitaxel (A) AVAQ e (B) AV.....	36
Figura 7. Análise de sensibilidade univariada ramucirumabe + paclitaxel versus FOLFIRI (A) AVAQ e (B) AV.....	36
Figura 8. Análise de sensibilidade univariada ramucirumabe + paclitaxel versus irinotecano (A) AVAQ e (B) AV.....	36
Figura 9. Análise de sensibilidade univariada ramucirumabe + paclitaxel versus irinotecano + cisplatina (A) AVAQ e (B) AV.....	37
Figura 10. Análise de sensibilidade univariada Ramucirumabe monoterapia versus placebo (A) AVAQ e (B) AV.....	38

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais fatores de risco para o câncer gástrico.....	13
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	16
Quadro 3. Preços da tecnologia em avaliação. ....	18
Quadro 4. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]). ....	18
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com câncer de estômago ou da JGE para o desfecho sobrevida global. ....	25
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com câncer de estômago ou da JGE para o desfecho sobrevida livre de progressão.....	26
Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade. ....	28

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos em que ramucirumabe foi avaliado. ....	19
Tabela 2. Qualidade de vida relacionada à saúde, considerando EORTC QLQ-C30. ....	22
Tabela 3. Qualidade de vida relacionada à saúde, considerando tempo de deterioração clínica. ....	23
Tabela 4. Proporção de eventos de neutropenia, tromboembolismo arterial e hipertensão grau 3 ou maior nos estudos primários ....	24
Tabela 5. Valores de <i>hazard ratio</i> e intervalos de confiança identificados na metanálise em rede (Ramucirumabe + paclitaxel <i>versus</i> comparadores) ....	31
Tabela 6. Valor unitário dos medicamentos avaliados. ....	32
Tabela 7. Custo por ciclo dos medicamentos em avaliação. ....	33
Tabela 8. Custos do estado pós-progressão por ciclo (30 dias). ....	33
Tabela 9. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe + paclitaxel <i>versus</i> paclitaxel monoterapia.....	34
Tabela 10. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe + paclitaxel <i>versus</i> FOLFIRI .....	35
Tabela 11. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe + paclitaxel <i>versus</i> irinotecano .....	35
Tabela 12. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe + paclitaxel <i>versus</i> irinotecano + cisplatina.....	35
Tabela 13. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe monoterapia <i>versus</i> placebo .....	38
Tabela 14. Estimativa da população elegível.....	39
Tabela 15. <i>Market share</i> : cenário referência. ....	40
Tabela 16. <i>Market share</i> : cenário proposto. ....	40
Tabela 17. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal) .....	41
Tabela 18. Resultados da análise de sensibilidade probabilística. ....	41

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO .....	9
2 CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3 RESUMO EXECUTIVO .....	10
4 INTRODUÇÃO.....	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
4.2 Tratamento recomendado.....	14
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	16
5.1 Características gerais.....	16
5.2 Preços e custo da tecnologia .....	17
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos .....	19
6.2 Efeitos desejáveis.....	20
6.3 Efeitos indesejáveis .....	23
7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	24
8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS .....	27
9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	28
10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	39
11 ACEITABILIDADE .....	42
12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	42
13 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	43
14 PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	43
15 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	44
16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	45
17. REFERÊNCIAS .....	46
APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas .....	59
APÊNDICE 2 – Características e qualidade das revisões sistemáticas.....	66
APÊNDICE 3 – Estratégia de busca para atualização da revisão sistemática.....	67
APÊNDICE 4 – Seleção dos estudos para atualização da revisão sistemática .....	69
APÊNDICE 5 – Características dos estudos e participantes.....	70
APÊNDICE 6 – Resultados da síntese de evidência clínica detalhados .....	84
APÊNDICE 7 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos .....	94
APÊNDICE 8 – Curvas extraídas.....	97
APÊNDICE 9 - Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e curvas de extrapolação para avaliação econômica .....	99
APÊNDICE 10 – Posologia, preços e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário.....	103
APÊNDICE 11 – Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica.....	104
APÊNDICE 12 – Análises de sensibilidade (cenário considerando custo do procedimento SIGTAP) 106	
APÊNDICE 13 – Patentes.....	107

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



## 1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da proposta de incorporação do **ramucirumabe** em monoterapia ou associado a paclitaxel para o tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de estômago ou junção gastroesofágica (JGE) avançado ou metastático no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário associados ao tratamento com ramucirumabe para a referida população.

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel.

**Indicação:** Adultos diagnosticados com câncer de estômago ou junção gastroesofágica (JGE) avançado ou metastático refratários à primeira linha de tratamento.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

**Introdução:** O câncer de estômago é o quinto tipo de câncer mais diagnosticado e o quarto em mortalidade globalmente. Dados do GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), de 2020, estimaram mais de um milhão de novos casos de câncer gástrico no mundo. Diferentes fatores de riscos podem estar associados com o desenvolvimento dessa doença, sendo o principal a ocorrência de infecções gástricas, como pela bactéria *Helicobacter pylori* e vírus Epstein Barr. O tratamento é definido pela extensão da doença local, regional e à distância (estadiamento). A partir de dados do DATASUS, estimou-se que mais de 30 mil pacientes estejam em tratamento de câncer gástrico avançado e que até 27% estejam em segunda linha de tratamento. Para o tratamento de doença metastática recorrente, a DDT do Adenocarcinoma de Estômago vigente cita o tratamento com quimioterápicos não utilizados na primeira linha em monoterapia ou em combinação. De acordo com entidades médicas nacionais/internacionais (SBOC, ESMO, NCCN), diversos medicamentos poderiam ser recomendados para essa indicação proposta, incluindo o uso de ramucirumabe combinado com paclitaxel ou monoterapia; docetaxel; pembrolizumabe e irinotecano, entre outros.

**Pergunta de pesquisa:** O ramucirumabe em monoterapia ou em associação com paclitaxel é mais eficaz, efetivo e seguro do que a quimioterapia convencional, melhor cuidado de suporte ou placebo para tratamento de segunda linha de câncer de estômago ou da JGE avançado ou metastático? Neste estudo foram considerados como quimioterapia convencional o paclitaxel, docetaxel, fluorouracila, irinotecano, oxaliplatina, cisplatina isolados ou associados entre si.

**Síntese das evidências científicas:** O processo de busca e seleção permitiu a identificação de três revisões sistemáticas que respondem à pergunta de pesquisa. A revisão sistemática de melhor qualidade metodológica foi selecionada para atualização. Após reprodução da estratégia de busca foram identificados ao todo 39 registros de 34 ECR, sendo que três deles avaliaram o ramucirumabe. Os dados de eficácia e segurança foram avaliados a partir de meta-análises em rede. A associação de paclitaxel e ramucirumabe mostrou maior eficácia quando comparada a paclitaxel para os desfechos de sobrevida global (SG) (HR 1,16; IC 95% 1,01-1,33), sobrevida livre de progressão (SLP) (HR 1,47; IC 95% 1,04-2,08) e taxa de resposta objetiva (RR 0,67; IC 95% 0,53-0,84). Igualmente, quando comparado ao irinotecano, houve benefício do paclitaxel e ramucirumabe para os desfechos de SG (HR 1,39; IC 95% 1,07-1,82), SLP (HR 1,73; IC 95% 1,34-2,24) e taxa de resposta objetiva (RR 0,44; IC 95% 0,25-0,76). Quanto ao desfecho de segurança, não houve diferença na ocorrência de eventos adversos (EA) grau 3 ou superior entre o ramucirumabe e paclitaxel e comparadores de interesse neste PTC na meta-análise em rede. Já os participantes que receberam ramucirumabe em monoterapia apresentaram menos EA  $\geq 3$  que aqueles que receberam docetaxel (RR 5,31; IC 95% 1,60-17,66) ou docetaxel associado a cisplatina (RR 7,64; IC 95% 2,03-28,74).

**Avaliação econômica:** Uma análise de sobrevida particionada foi escolhida para avaliação de custo-efetividade do ramucirumabe, com horizonte temporal *lifetime*. Os comparadores foram selecionados com base nas evidências clínicas, sendo: 1) ramucirumabe + paclitaxel *versus* paclitaxel + placebo, FOLFIRI, irinotecano, e irinotecano + cisplatina; 2) ramucirumabe monoterapia *versus* placebo. Para todas as análises observou-se que ramucirumabe + paclitaxel apresentou uma maior efetividade incremental (entre 0,08 a 0,25; a depender da comparação), em termos de AVAQ e AV ganhos, porém esteve associado a um maior custo incremental (~ R\$ 290 mil), o que resultou em RCEI variando entre R\$ 1,1 milhão/AVAQ ganho e R\$ 3,4 milhões/AV ganho. Além disso, o resultado do caso-base da comparação entre ramucirumabe monoterapia *versus* placebo indicou um maior custo e efetividade incremental para o braço ramucirumabe monoterapia (RCEI de R\$ 2,1 milhões/AVAQ ganho e R\$ 1,5/AV ganho).

**Análise de impacto orçamentário:** No cenário atual foram considerados os mesmos comparadores utilizados na avaliação econômica. O cenário proposto englobou a possibilidade de incorporação do ramucirumabe, seja em associação com paclitaxel ou em monoterapia. O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida, sendo em torno de 1,8 mil pacientes por ano. Para um *market share* para tratamentos a base de ramucirumabe variando de 12% a 36%, observou-se que a incorporação do ramucirumabe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de R\$ 53 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 170 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 553 milhões em cinco anos.

**Recomendações de agências internacionais de ATS:** O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não recomenda o uso de ramucirumabe isoladamente ou com paclitaxel. De acordo com o NICE, o ramucirumabe não proporciona benefícios suficientes aos pacientes para justificar o seu elevado custo. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o financiamento do ramucirumabe em combinação com paclitaxel condicionado a uma custo-efetividade comprovada a níveis aceitáveis. O uso isolado não foi recomendado devido às incertezas dos benefícios em comparação com o tratamento usual. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não recomenda o uso, pois o fabricante não apresentou submissão. Não foram encontrados registros de avaliação em outras agências consultadas.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 74/2024 esteve aberta entre 14 e 25 de novembro de 2024 e uma pessoa se inscreveu. No relato, a participante, que é representante de uma associação de pacientes, lembrou que medicamentos de segunda linha são voltados para quadros mais avançados ou para quando ocorrem falhas no tratamento. Relatou que a possibilidade de controle de sintomas e de aumentar a sobrevida são considerados elementos importantes para quem convive com a doença em estágios mais avançados e que eventos adversos podem ocorrer, o que requer muita atenção.

**Considerações finais:** A síntese de evidência clínica demonstrou que a associação de ramucirumabe e paclitaxel mais eficaz que paclitaxel ou irinotecano para os desfechos de SG, SLP e taxa de resposta objetiva. Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil reais por AVAQ e do limiar alternativo de três vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o ramucirumabe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, um impacto médio de R\$ 110 milhões por ano poderia ser gerado.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ramucirumabe para adultos diagnosticados com câncer de estômago ou junção gastroesofágica (JGE) avançado ou metastático refratários à primeira linha de tratamento. Para essa recomendação, os membros apontaram que a possível incorporação da tecnologia estaria associada a elevada razão de custo-utilidade incremental e a um alto impacto orçamentário para o SUS.

## 4 INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de estômago, também denominado câncer gástrico, é o quinto tipo de câncer mais diagnosticado e o quarto em mortalidade globalmente. Dados do GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), de 2020, estimaram mais de um milhão de novos casos de câncer gástrico no mundo. A sua ocorrência possui grande variabilidade geográfica, com maiores taxas na Ásia e Europa Orientais, e menor incidência na América do Norte e no Norte da Europa(1).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) são estimados para cada ano do triênio 2023-2025 mais de 21 mil novos casos de câncer gástrico (9,94 casos/100 mil habitantes, sendo 13.340 casos em homens e 8.140 em mulheres)(2). Entre os anos de 2000 e 2019, foram registrados mais de 276 mil óbitos relacionados com o câncer gástrico(3). Em 2021, foram registrados 14.260 óbitos por essa condição apenas no Brasil(4).

Diferentes fatores de risco podem estar associados com o desenvolvimento dessa doença, sendo o principal a ocorrência de infecções gástricas, como pela bactéria *Helicobacter pylori* e vírus Epstein Barr. Outros fatores também podem estar relacionados, como a idade avançada, sexo masculino, obesidade e hábitos de vida (tabagismo, alcoolismo, alta ingestão de carne vermelha, alimentos processados e ricos em sódio), histórico familiar, exposição ocupacional, entre outros (5–7) (Quadro 1).

Quadro 1. Principais fatores de risco para o câncer gástrico.

<b>Intragástrico</b>	Doenças hereditárias <i>Helicobacter pylori</i> Vírus Epstein Barr
<b>Alterações histológicas</b>	Gastrite crônica e atrofia gástrica Pólipos adenomatosos ou adenomas Gastropatia hiperplástica Metaplasia intestinal Displasia Úlcera gástrica
<b>Nutricional</b>	Alto consumo de sal Baixo consumo de vegetais frescos Alto consumo de nitratos (carnes, embutidos)
<b>Comportamental</b>	Tabagismo Consumo de álcool Obesidade
<b>Outras causas</b>	Cirurgia gástrica anterior Exposição ocupacional Baixo status socioeconômico

Fonte: Elaboração própria com base em Machlowska et al. (2020), Ramos et al. (1992), Safatle-Ribeiro et al. (1999) (5–7).

O adenocarcinoma é o tipo histopatológico mais frequente de câncer gástrico (mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago). Por esse motivo, em muitos momentos, o termo câncer gástrico é utilizado como sinônimo de adenocarcinoma gástrico(8). Ainda que caracterizado como uma mesma doença, o câncer gástrico é bastante heterogêneo, podendo ser classificado em diferentes subtipos de acordo com características clínicas, patológicas e, mais recentemente, de acordo com padrões moleculares. Por meio de análises moleculares o câncer gástrico pode ser dividido também em 4 subtipos (vírus Epstein-Barr positivo, instabilidade de microssatélites, genomicamente estável e instabilidade cromossômica) que diferem entre si em termos de prognóstico e comportamento biológico, sendo importantes na definição das estratégias terapêuticas(9,10). Esta doença é incapacitante e afeta a qualidade de vida do paciente.

Um estudo demonstrou que, para o ano de 2019, este câncer foi responsável por mais de 22 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade (DALY) em todo o mundo(11). O adenocarcinoma gástrico afeta significativamente a qualidade de vida dos portadores da doença, especialmente naqueles em estágio mais avançado, com maior presença de sinais e sintomas, e risco de mortalidade(8,12,13). Em um estudo brasileiro em que se avaliaram pacientes com câncer gástrico metastático ou irrecsectável (e que utilizaram ao menos uma linha terapêutica) observou-se que a sobrevida durante ou após a primeira linha permaneceu baixa, de modo que um quinto dos pacientes no estudo morreu dentro de dois meses após a interrupção do tratamento de primeira linha(14).

O adenocarcinoma de estômago pode apresentar-se difusamente no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica (JCE), ou na porção mais distal, junto ao piloro. Diversas séries de casos mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados após a ressecção total do tumor, enquanto pacientes com tumores na porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais(15).

## 4.2 Tratamento recomendado

O tratamento é definido pela extensão da doença local, regional e à distância (estadiamento) e o prognóstico varia consideravelmente com o estadiamento. O acometimento linfonodal torna o prognóstico desfavorável, mesmo nos estágios iniciais. O melhor prognóstico é associado ao câncer inicial (EC 0), que pode cursar com sobrevida global (SG) de 5 anos com o tratamento cirúrgico em até 90% dos casos. Por isso, o tratamento é multidisciplinar e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença. O momento em que cada uma das opções terapêuticas deve ser instituída, combinadas ou não, e a sequência dos tratamentos é alvo de estudos há décadas. Variações de técnicas cirúrgicas e radioterápicas, quimioterápicos antineoplásicos e combinações destes medicamentos,

além de características populacionais diferentes, tornam difícil a comparação entre os resultados dos estudos. O tratamento mais efetivo ainda não foi estabelecido, e a decisão de como tratar deve ser definida considerando a experiência e os recursos humanos e tecnológicos da instituição ou a preferência do paciente e de seu médico. Diversas sociedades e diretrizes nacionais e internacionais propõem um algoritmo de tomada de decisão para o tratamento do câncer de estômago(16–18).

As estratégias terapêuticas para pacientes com câncer gástrico não tratados anteriormente, em estágio avançado ou metastático, englobam diversas opções de tratamento, dada a condição desafiadora desse grupo, que apresenta um prognóstico desfavorável e, conseqüentemente, tempo de sobrevida reduzido. Essa situação é agravada pelo diagnóstico frequentemente realizado em estágios avançados, quando o tumor se torna inoperável (19).

Evidências indicam que a quimioterapia proporciona melhorias significativas na sobrevida e na qualidade de vida em comparação com os cuidados de suporte isolados. Contudo, ao tomar decisões terapêuticas, é crucial considerar fatores como comorbidades, funções orgânicas e status do desempenho (20).

Com o avanço da imunoterapia, o uso de terapia alvo para tratamento do câncer gástrico, especialmente no cenário metastático, tem sido investigado nos últimos anos. Houve avanços expressivos em imunoterapia e terapias direcionadas a biomarcadores recentemente. A classificação baseada em biomarcadores moleculares, como ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), instabilidade de microssatélite (MSI) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), possibilita diferenciar pacientes que podem se beneficiar de imunoterapia ou terapia direcionada a biomarcadores (21).

A partir de dados obtidos e analisados do DATASUS pelos elaboradores deste relatório, estimou-se que mais de 30 mil pacientes estejam em tratamento de câncer gástrico avançado e que até 27% estejam em segunda linha de tratamento.

Para tratamento de pacientes com bom índice de desempenho (capacidade funcional ou performance status) e doença metastática recorrente, as DDT do adenocarcinoma de estômago vigentes citam o tratamento com quimioterápicos não utilizados na primeira linha em monoterapia ou em combinação, apesar de nenhum estudo de fase III ter sido realizado com esse grupo de pacientes separado daquele com doença avançada já no momento do diagnóstico. Nesses casos, há de se avaliar a condição clínica do paciente (considerando comorbidades e complicações como perda calórica e carcinomatose peritoneal com função intestinal limitada), capacidade funcional (índice de Zubrod até 2 ou de Karnofsky 69-50, ou seja, o paciente permanece no leito menos da metade do dia), sobrevida esperada (expectativa de vida para além de 06 meses) e responsividade tumoral ao esquema da quimioterapia anterior, ficando a indicação de quimioterapia de 2ª linha pendente destes fatores (22).

Para a 2ª linha de tratamento para doença avançada/metastática, a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) sugere paclitaxel+ramucirumabe, ramucirumabe, paclitaxel, docetaxel monoterapia, pembrolizumabe, trastuzumabe deruxtecan, irinotecano ou taxano (23), a organização *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ramucirumabe+paclitaxel; Fam-trastuzumabe deruxtecan-nxki; docetaxel; paclitaxel; irinotecano; fluorouracila, e irinotecano; ramucirumabe; irinotecano e cisplatina ou ramucirumabe; docetaxel e irinotecano; fluorouracila e irinotecano e ramucirumabe (18); e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) sugere paclitaxel+ramucirumabe combinados ou em monoterapia; docetaxel; pembrolizumabe e irinotecano (17).

## 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características gerais

O quadro abaixo a seguir apresenta a ficha técnica do ramucirumabe.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ramucirumabe
Apresentação	Apresentado na forma de solução para diluição injetável para uso intravenoso, em frasco-ampola de vidro transparente tipo I, contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) ou 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL)
Detentor do registro	ELI LILLY® DO BRASIL LTDA, CNPJ 43.940.618/0001-44, Processo 25351.520075/2014-16
Fabricante	Fabricado por: Eli Lilly® and Company – Indianápolis – EUA Importado por: Eli Lilly® do Brasil Ltda. Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP CNPJ 43.940.618/0001-44
Indicação aprovada na Anvisa	<u>Câncer Gástrico</u> Ramucirumabe em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) avançado, que tenham apresentado progressão da doença após quimioterapia com platina ou fluoropirimidina. Como agente isolado, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) avançado, que tenham apresentado progressão da doença após quimioterapia com platina ou fluoropirimidina, nos quais o tratamento com paclitaxel não é apropriado
Indicação proposta	Adultos com câncer de estômago ou da junção gastroesofágica, avançado ou metastático anteriormente tratados com quimioterapia (2ª linha de tratamento)
Posologia e Forma de Administração	<u>Ramucirumabe como agente isolado</u> A dose recomendada de ramucirumabe como agente isolado é 8 mg/Kg a cada 2 semanas, administrada por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos (velocidade máxima de infusão de 25 mg/min). <u>Ramucirumabe em combinação com paclitaxel</u> A dose recomendada de ramucirumabe é 8 mg/Kg administrada por infusão intravenosa antes de paclitaxel, durante aproximadamente 60 minutos nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. Administrar paclitaxel a 80 mg/m <sup>2</sup> por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias.
Patentes	<b>Ramucirumabe em monoterapia:</b> Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação, novo uso ou produto deste medicamento.



	<b>Ramucirumabe associado a paclitaxel:</b> Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação, novo uso ou produto deste medicamento.*
--	---

**Fonte:** Bula do Ramucirumabe (ANVISA).

**Nota:** Existem diversas indicações do nivolumabe na Anvisa para outras condições que não são de interesse.

**Legenda:** \* Para mais informações, consultar o apêndice 13.

**Contraindicações:** É contraindicado para pacientes que tenham histórico de reação de hipersensibilidade grave ao ramucirumabe ou a qualquer outro ingrediente usado na formulação; é contraindicado se existir evidência radiológica de que o câncer de pulmão tem uma cavidade ou se o câncer de pulmão estiver perto dos grandes vasos.

**Advertências e Precauções (para maiores informações, consultar a bula do medicamento):** Tumores decorrentes de alterações nos genes EGFR e ALK; Eventos tromboembólicos arteriais (ETAs); Hipertensão; Reações relacionadas à infusão; Perfurações gastrointestinais; Sangramento grave; Hemorragia pulmonar em câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC); Dificuldade da cicatrização de feridas; Síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível; insuficiência hepática e cardíaca; fístula; Proteinúria, incluindo síndrome nefrótica; Disfunção da tireoide; Toxicologia não clínica; Imunogenicidade. Pacientes geriátricos com câncer de pulmão de não pequenas células. A segurança e eficácia de ramucirumabe nos pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (gravidez categoria C).

**Eventos adversos:** As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em  $\geq 1\%$  e  $< 5\%$  de pacientes tratados com ramucirumabe mais paclitaxel no principal ensaio clínico foram perfuração gastrointestinal (1,2% ramucirumabe mais paclitaxel versus 0,3% para placebo mais paclitaxel) e sepse (3,1% ramucirumabe mais paclitaxel versus 1,8% placebo mais paclitaxel).

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em  $\geq 1\%$  e  $< 5\%$  dos pacientes tratados com ramucirumabe no principal ensaio clínico foram neutropenia, eventos tromboembólicos arteriais, obstrução intestinal, epistaxe e erupção cutânea. As reações adversas clinicamente relevantes (incluindo Grau  $\geq 3$ ) associadas à terapia antiangiogênica observadas nos pacientes tratados com ramucirumabe nos estudos clínicos foram proteinúria, reações relacionadas à infusão e perfurações gastrointestinais.

## 5.2 Preços e custo da tecnologia

A seguir, estão apresentados os preços unitários (Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% e preço praticado em compras públicas (SIASG)) e custos de tratamento anual da tecnologia em avaliação.

Quadro 3. Preços da tecnologia em avaliação.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Custo anual de tratamento	Preço praticado em compras públicas (SIASG)**	Custo anual de tratamento
RAMUCIRUMABE, CONCENTRAÇÃO: 10 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (frasco 50 mL)	R\$ 18.184,39	R\$ 531.679,33	R\$ 16.758,12	R\$ 489.977,14

Fonte: Elaboração própria com base no Banco de Preços em Saúde e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

\*Tabela CMED, consulta em 15/10/2024 de 2024

\*\*Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em 15 de outubro de 2024), compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado.

Nota: Para o cálculo dos custos anuais de tratamento de ramucirumabe, a dose considerada foi 8 mg/Kg administradas nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. Foi considerado uma superfície corporal de 1,76 m<sup>2</sup> e peso médio de 70 quilos.

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “O ramucirumabe em monoterapia ou em associação com paclitaxel é mais eficaz, efetivo e seguro do que a quimioterapia convencional, melhor cuidado de suporte ou placebo para tratamento de segunda linha de câncer de estômago ou da junção gastroesofágica avançado ou metastático?”, elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no Quadro 4. Os métodos do PTC são apresentados no Apêndice 1.

Quadro 4. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com câncer de estômago ou da junção gastroesofágica, avançado ou metastático anteriormente tratados com quimioterapia (2ª linha de tratamento)
Intervenção	Ramucirumabe + paclitaxel, ou Ramucirumabe em monoterapia
Comparador	Quimioterapia, melhor cuidado de suporte ou placebo
Desfechos ( <i>Outcomes</i> )	<u>Primários (críticos)</u> : Sobrevida global; sobrevida livre de progressão <u>Secundários (importantes)</u> : Taxa de resposta objetiva; eventos adversos graves e comuns; e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo ( <i>Study type</i> )	Ensaio clínico randomizado de fase II em diante e revisões sistemáticas com meta-análises

Fonte: Elaboração própria.

Três revisões sistemáticas com meta-análise em rede nas quais se avaliaram tratamentos de segunda linha para câncer de estômago ou da JGE foram identificadas (24–26). Foi realizada a avaliação da qualidade metodológica das revisões e uma delas foi considerada para atualização (27). Desta forma, optou-se pela atualização desta revisão

com a estratégia de busca descrita no Apêndice 3. A condução das meta-análises em rede seguiu as recomendações da Cochrane (28). Todos os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram considerados na rede, mas somente os resultados relacionados aos comparadores de interesse para este PTC foram reportados.

## 6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram identificados 39 registros de 34 ECR no processo de seleção (Apêndice 4). Todos os estudos incluídos atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos e envolvem pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica refratários à primeira linha de tratamento.

Tais ECR envolvem 35 protocolos de tratamento, sendo o paclitaxel o principal comparador identificado. No Apêndice 5 são apresentadas as características dos estudos e participantes incluídos. Destaca-se que em 23 ECR foram incluídos somente participantes asiáticos.

Com relação às características dos pacientes, os estudos incluíram participantes com idade mediana semelhantes, variando entre 52 e 68 anos. Todos os ECR têm predominância de participantes do sexo masculino. Tais características demográficas são compatíveis com as taxas de incidência da doença na população. A maior parte dos participantes dos estudos apresentavam doença metastática, exceto os do estudo BRIGHTER (29).

Em três estudos avaliou-se ramucirumabe contra placebo, quimioterapia ou cuidado padrão e as características dos participantes são apresentadas na tabela abaixo.

Tabela 1. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos em que ramucirumabe foi avaliado.

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Tratamentos	Tratamento prévio	Participantes (número)	Idade (mediana)	Sexo masculino (%)	Desempenho funcional	Metástase (%)
Wilke, 2014 (30)	Paclitaxel e ramucirumabe	Tripla (platina e fluoropirimidina com antraciclina): 23%; Dupla (platina e fluoropirimidina): 77%; HER2, EGFR ou outro: 9%	330	61	229 (69,4)	ECOG 0-1	100
Al-Batran, 2016 (31)							
NCT01170663/ RAINBOW	Paclitaxel e placebo	Tripla (platina e fluoropirimidina com antraciclina): 26%; Dupla (platina e fluoropirimidina): 73%; HER2, EGFR ou outro: 8%	335	61	243 (72,5)		100
Fuchs, 2014 (32)	Ramucirumabe	Fluoropirimidina mais platina: 84%; Fluoropirimidina mais outro medicamento sistêmico: 5%; Fluoropirimidina sozinha:	238	60	169 (71,0)	ECOG 0-1	100
NCT00917384/ REGARD							

		7%; Platina mais outro medicamento sistêmico: 4%				
	Placebo	Fluoropirimidina mais platina: 75%; Fluoropirimidina mais outro medicamento sistêmico: 15%; Fluoropirimidina sozinha: 6%; Platina mais outro medicamento sistêmico: 4%	117	60	79 (67,5)	100
Xu, 2021 (33) NCT02898077/ RAINBOW-Asia	Paclitaxel e ramucirumabe	Tripla (platina e fluoropirimidina com antraciclina):3%; Dupla (platina e fluoropirimidina): 97%;	294	57	205 (69,7)	97
	Paclitaxel e placebo	Tripla (platina e fluoropirimidina com antraciclina):5%; Dupla (platina e fluoropirimidina): 95%;	146	58	96 (65,8)	99

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group; NCT: número no Clinical Trials; NR: não reportado.

## 6.2 Efeitos desejáveis

Os resultados detalhados das análises diretas e em rede realizadas estão descritos no Apêndice 6. Nesta seção estão descritos os principais achados para efeitos desejáveis (SG, sobrevida livre de progressão [SLP], taxa de resposta objetiva e qualidade de vida).

O desfecho de SG foi avaliado diretamente em três ECR e não houve diferença significativa entre os grupos tratados com placebo ou ramucirumabe em associação a paclitaxel ou monoterapia (**Figura 1**) (30,32,34,35).

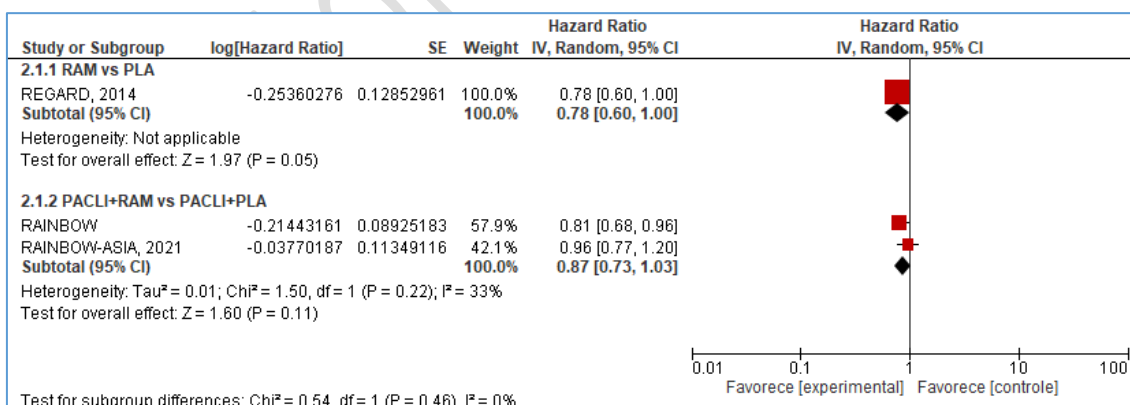


Figura 1. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos que compararam ramucirumabe em monoterapia ou associados a paclitaxel com placebo.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** RAM: ramucirumabe; PLA: placebo; PACLI: paclitaxel.

Já na meta-análise em rede, a associação de ramucirumabe e paclitaxel demonstrou maior eficácia relativa quando comparada ao paclitaxel (HR 1,16; IC 95% 1,01-1,33) ou irinotecano (HR 1,39; IC 95% 1,07-1,82) em monoterapia.

Quanto à SLP, as comparações diretas mostram maior eficácia relativa do ramucirumabe quando comparado ao placebo (HR 0,48; IC 95% 0,38-0,62) e do ramucirumabe e paclitaxel comparados à paclitaxel e placebo (HR 0,69; IC 95% 0,57-0,82) (Figura 2).

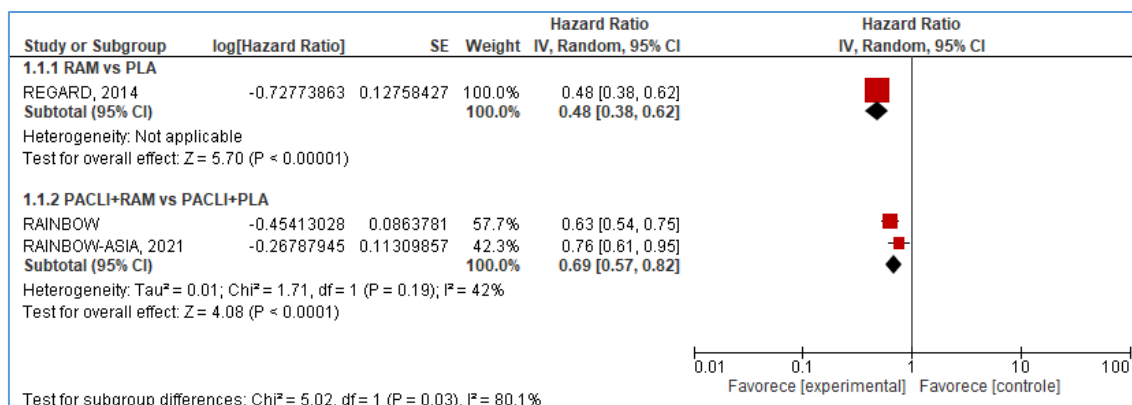


Figura 2. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos que compararam ramucirumabe em monoterapia ou associados a paclitaxel para o desfecho de sobrevida livre de progressão.

Fonte: elaboração própria. Legenda: RAM: ramucirumabe; PLA: placebo; PACLI: paclitaxel.

Na comparação indireta, foi identificada maior eficácia relativa do ramucirumabe associado a paclitaxel em relação ao paclitaxel (HR 1,47; IC 95% 1,04-2,08) ou irinotecano em monoterapia (HR 1,73; IC 95% 1,34-2,24).

A associação de ramucirumabe e paclitaxel foi mais eficaz quando se avaliou a taxa de resposta objetiva em comparação a paclitaxel e placebo (comparação direta, RR 1,47; IC 95% 1,04-2,08) (Figura 3) (30,35). Para as demais comparações diretas, não houve diferença significativa. Na meta-análise em rede se observou maior eficácia relativa do ramucirumabe e paclitaxel para este desfecho quando comparado a paclitaxel (RR 0,67; IC 95% 0,53-0,84) ou irinotecano em monoterapia (RR 0,44; IC 95% 0,25-0,76).

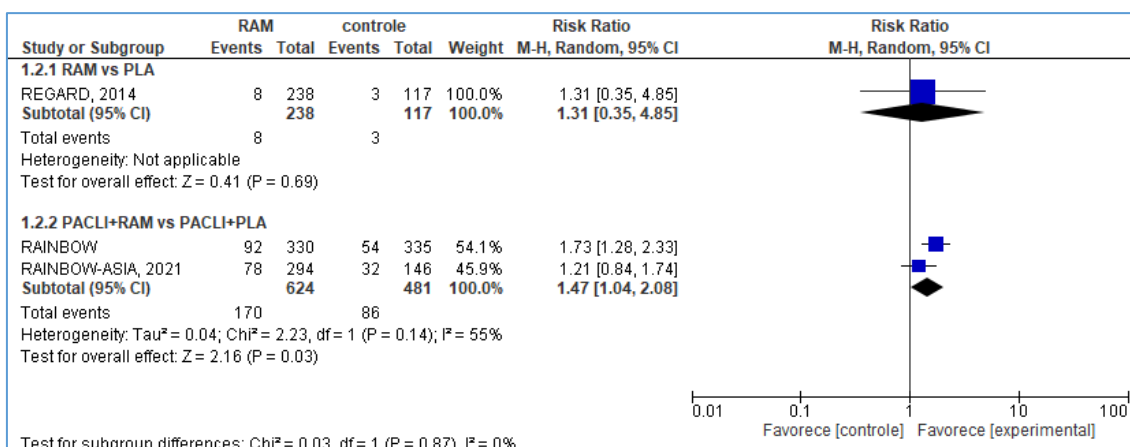


Figura 3. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos que compararam ramucirumabe em monoterapia ou associados a paclitaxel para o desfecho de taxa de resposta objetiva.

Fonte: elaboração própria. Legenda: RAM: ramucirumabe; PLA: placebo; PACLI: paclitaxel.

Por fim, a qualidade de vida foi reportada em dois ECR (30,32) utilizando o questionário EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire*). A limitação dos resultados está atrelada à baixa taxa de respondentes ao longo dos estudos. Considerando tal cenário, não foi possível avaliar a comparação entre os grupos em relação ao número de pacientes que apresentaram piora ou melhora da qualidade de vida com o tratamento. Entretanto, com base nos escores médios os autores dos estudos concluíram que não houve diferença entre os grupos (valor de p não reportado), sugerindo que a adição de ramucirumabe ao tratamento não deteriora a qualidade de vida (Tabela 2).

Tabela 2. Qualidade de vida relacionada à saúde, considerando EORTC QLQ-C30.

Estudo	Alternativas	média	Desvio-padrão	Valor de p
Wilke, 2014 RAINBOW	PACLI+RAM	49	23	NR (similar)
	PACLI	48,3	23,9	
Fuchs, 2014 REGARD	RAM	NR	NR	NR
	PLA	NR	NR	
Xu, 2021 RAINBOW-Asia	PACLI+RAM	NR	NR	NR
	PACLI	NR	NR	

Fonte: Elaboração própria. Legenda: NR: não reportado, PACLI: paclitaxel; PLA: placebo; RAM: ramucirumabe.

Os autores dos dois ECR avaliaram o tempo de deterioração clínica, definido como tempo para atingir ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)  $\geq 2$ . Em tal avaliação, o ramucirumabe demonstrou maior eficácia relativa quando comparado ao placebo (HR 0,586; IC 95% 0,414-0,829) (32). Não houve diferença entre os pacientes que receberam ramucirumabe associado a paclitaxel e placebo associado a paclitaxel (30).

Tabela 3. Qualidade de vida relacionada à saúde, considerando tempo de deterioração clínica.

Estudo	Tratamento	Estável	Melhora	Piora	Não respondeu	Tempo até deterioração (ECOG > 2)
REGARD	Ramucirumabe (n= 238)	58 (24%)	23 (10%)	29 (12%)	128 (54%)	HR 0,586 (0,414; 0,829)
	Placebo (n=117)	11 (9%)	5 (4%)	10 (9%)	91 (78%)	
RAINBOW	Ramucirumabe + Paclitaxel (n= 330)	119 (36%)	56 (17%)	73 (22%)	82 (25%)	HR 0,798 (p=0,0941)
	Placebo + Paclitaxel (n=335)	117 (35%)	50 (15%)	54 (16%)	114 (34%)	

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** HR: hazard ratio; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

### 6.3 Efeitos indesejáveis

Neste PTC foram avaliados os relatos do número de pacientes com EA grau  $\geq 3$ . Os resultados detalhados estão descritos no apêndice 6.

Nas análises diretas, houve maior ocorrência de EA grau  $\geq 3$  entre os pacientes que receberam ramucirumabe associado a paclitaxel comparado a placebo e paclitaxel (RR 1,24; IC 95% 1,11-1,39)(30,35). Não houve diferença na ocorrência deste desfecho na comparação entre ramucirumabe monoterapia versus placebo.

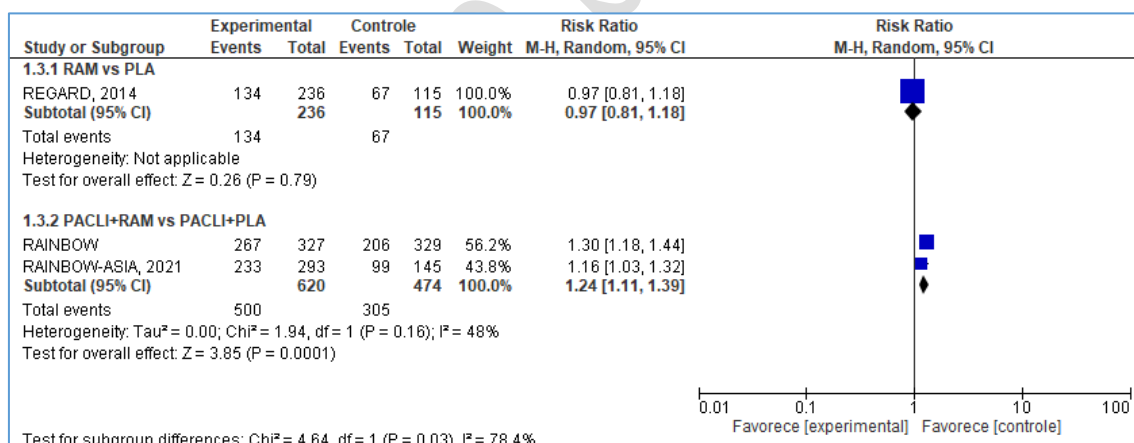


Figura 4. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos que compararam ramucirumabe em monoterapia ou associados a paclitaxel para o desfecho de eventos adversos grau 3 ou superior.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** RAM: ramucirumabe; PLA: placebo; PACLI: paclitaxel.

Adicionalmente, a seguir estão apresentadas as proporções de eventos adversos específicos (neutropenia, tromboembolismo arterial e hipertensão grau 3 ou maior) que foram registrados em cada um dos estudos primários incluídos (Tabela 4).

Tabela 4. Proporção de eventos de neutropenia, tromboembolismo arterial e hipertensão grau 3 ou maior nos estudos primários

Estudo/ Evento adverso	Neutropenia (ramucirumabe vs comparador)	Tromboembolismo arterial (ramucirumabe vs comparador)	Hipertensão grau 3 (ramucirumabe vs comparador)
Wilke, 2014 RAINBOW	Grau 3 ou maior: 41% vs 19%	Grau 3 ou maior: <1% vs <1%	Grau 3 ou maior: 14% vs 2%
Fuchs, 2014 REGARD	NR	Grau 3 ou maior: 1% vs 0%	Grau 3 ou maior: 8% vs 3%
Xu, 2021 RAINBOW-Asia	Grau 3 ou maior: 54% vs 39%	Grau 3 ou maior: <1% vs <1%	Grau 3 ou maior: 8% vs 6%

Quanto às análises indiretas, os participantes que receberam ramucirumabe em monoterapia apresentaram menos EA grau  $\geq 3$  que aqueles que receberam docetaxel (RR 5,31; IC 95% 1,60-17,66) ou docetaxel associado a cisplatina (RR 7,64; IC 95% 2,03-28,74). Não houve diferença entre os participantes que receberam ramucirumabe associado a paclitaxel comparado aos demais tratamentos de interesse deste PTC.

## 7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da certeza da evidência para os resultados da meta-análise em rede dos desfechos críticos foi realizada pela ferramenta CINeMA (36).

O Quadro 5 e o Quadro 6 apresentam a avaliação da qualidade da evidência. A avaliação do risco de viés está descrita no Apêndice 7. Em resumo, foi identificada confiança muito baixa a alta para sobrevida global e sobrevida livre de progressão, a depender da comparação.

Os resultados obtidos a partir de comparações diretas (isto é, ECR comparando ramucirumabe + paclitaxel versus paclitaxel; ramucirumabe monoterapia versus placebo) apresentaram uma qualidade maior, classificada como moderada ou alta. Por outro lado, os resultados obtidos a partir de comparações indiretas (isto é, a partir das meta-análises em rede; por exemplo, ramucirumabe + paclitaxel versus FOLFIRI, irinotecano ou irinotecano + cisplatina) apresentaram uma qualidade menor, classificada como moderada, baixa ou muito baixa. Estas evidências foram rebaixadas especialmente devido à presença de imprecisão e uso de evidência indireta.

As avaliações por comparação estão apresentadas na sequência juntamente com as respectivas justificativas.



Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com câncer de estômago ou da JGE para o desfecho sobrevida global.

Benefícios								
População: Adultos com câncer de estômago ou na JGE								
Intervenção: RAM + PACLI, RAM								
Comparadores: FOLFIRI+RAM, PACLI, FOLFIRI, IRI, IRI+CISPLA, PEM, DOCE, PLA, DOCE+OX								
Desfecho: Sobrevida Global								
Total de estudos: 19 Total de participantes: 5.029	Efeito relativo (IC 95%)	Risco de viés	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Certeza da evidência
PACLI vs PACLI+RAM (direta) (2 ECR; 1.105)	HR 1,16 (1,01-1,33)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
FOLFIRI vs PACLI+RAM (indireta)	HR 1,15 (0,62-2,14)	não grave	não grave	grave <sup>5</sup>	grave <sup>1</sup>	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
IRI vs PACLI+RAM (indireta)	HR 1,39 (1,07-1,82)	não grave	não grave	grave <sup>5</sup>	não grave	grave <sup>2</sup>	não grave	⊕⊕○○ Baixa
IRI+CISPLA vs PACLI+RAM (indireta)	HR 1,26 (0,87-1,81)	não grave	não grave	grave <sup>5</sup>	grave <sup>1</sup>	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
PLA vs RAM (direta) (1ECR; 355)	HR 1,29 (1,0-1,66)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>1</sup>	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada
DOCE+OX vs RAM (indireta)	HR 0,98 (0,44-2,19)	grave <sup>3</sup>	não grave	grave <sup>5</sup>	grave <sup>1</sup>	não grave	não grave	⊕○○○ Muito baixa
DOCE vs RAM (indireta)	HR 0,86 (0,58-1,29)	grave <sup>4</sup>	não grave	grave <sup>5</sup>	grave <sup>1</sup>	não grave	não grave	⊕○○○ Muito baixa
Definições:								
<sup>1</sup> Intervalo de confiança cruzando a nulidade								
<sup>2</sup> Baixa concordância entre intervalo de confiança e intervalo de predição								
<sup>3</sup> Risco de viés do estudo Kim, 2015								
<sup>4</sup> Risco de viés moderado dos estudos Kim, 2015; Yi, 2012; Maruta, 2007								
<sup>5</sup> Parte dos estudos incluíram uma parcela de pacientes ou intervenções/comparadores que não seriam de interesse (por exemplo, sem metástase; avaliação de regorafenibe ou pembrolizumabe)								

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CISPLA: cisplatina; DOCE: docetaxel; FOLFIRI, fluorouracila; ácido folínico e irinotecano; IRI: irinotecano; HR, hazard ratio; NR: não reportado, PACLI: paclitaxel; PEM, pembrolizumabe; PLA: placebo; OX: oxaliplatina; RAM: ramucirumabe.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com câncer de estômago ou da JGE para o desfecho sobrevida livre de progressão

Benefícios								
População: Adultos com câncer de estômago ou na JGE								
Intervenção: RAM + PACLI, RAM								
Comparadores: PACLI, FOLFIRI, IRI, IRI+CISPLA e PLA								
Desfecho: Sobrevida livre de progressão								
Total de estudos: 19 Total de participantes: 5.029	Efeito relativo (IC 95%)	Risco de viés	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Certeza da evidência
PACLI vs PACLI+RAM (direta) (2 ECR; 1.105)	HR 1,470 (1,28-1,68)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
FOLFIRI vs PACLI+RAM (indireta)	HR 1,44 (0,812-2,57)	não grave	não grave	grave <sup>3</sup>	grave <sup>1</sup>	grave <sup>2</sup>	não grave	⊕○○○ Muito baixa
IRI vs PACLI+RAM (indireta)	HR1,73 (1,34- 2,24)	não grave	não grave	grave <sup>3</sup>	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada
IRI+CISPLA vs PACLI+RAM (indireta)	HR 1,342 (0,94-1,92)	não grave	não grave	grave <sup>3</sup>	grave <sup>1</sup>	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
PLA vs RAM (direta) (1ECR; 355)	HR 0,635 (0,536; 0,752)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Definições:								
<sup>1</sup> Intervalo de confiança cruzando a nulidade								
<sup>2</sup> Baixa concordância entre intervalo de confiança e intervalo de predição.								
<sup>3</sup> Parte dos estudos incluíram uma parcela de pacientes ou intervenções/comparadores que não seriam de interesse (por exemplo, sem metástase; avaliação de regorafenibe ou pembrolizumabe).								

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: CISPLA: cisplatina; DOCE: docetaxel; FOLFIRI, fluorouracila; ácido folínico e irinotecano; IRI: irinotecano; HR, hazard ratio; NR: não reportado, PACLI: paclitaxel; PEM, pembrolizumabe; PLA: placebo; OX: oxaliplatina; RAM: ramucirumabe.

## 8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Foi identificado que tratamento com ramucirumabe + paclitaxel em pacientes falhos de tratamento de 1ª linha com fluoropirimidinas e derivados de platina quando comparado a paclitaxel ou irinotecano em monoterapia foi mais eficaz quando se avaliaram os dois desfechos críticos selecionados neste PTC (SG e SLP).

Adicionalmente, identificou-se que o tratamento com ramucirumabe em monoterapia foi mais eficaz quando comparado ao placebo para os dois desfechos críticos selecionados neste PTC (SG e SLP).

Quanto à magnitude deste efeito, o aumento da SG e SLP obtido com a associação de ramucirumabe e paclitaxel comparada a paclitaxel ou irinotecano foi considerado clinicamente relevante (Quadro 5 e Quadro 6).

Uma maior eficácia foi identificada também para a taxa de resposta objetiva, desfecho selecionado como importante neste PTC. Neste desfecho, a associação do ramucirumabe e paclitaxel foi mais eficaz que paclitaxel ou irinotecano.

Já em relação à qualidade de vida, não foram identificadas estimativas que permitissem comparar os diferentes estudos. Além disso, os dados obtidos devem ser avaliados com cautela, pois não foram reportados dados para a maioria dos participantes dos estudos.

Quanto à segurança, nas análises diretas houve uma maior ocorrência de EA grau  $\geq 3$  entre os pacientes que receberam ramucirumabe associado a paclitaxel comparado a placebo e paclitaxel; porém tal resultado não foi observado na comparação entre ramucirumabe monoterapia versus placebo.

Em relação às análises indiretas, os participantes que receberam ramucirumabe em monoterapia apresentaram menos EA grau  $\geq 3$  que aqueles que receberam docetaxel ou docetaxel associado a cisplatina. Não houve diferença entre os participantes que receberam ramucirumabe associado a paclitaxel comparado aos demais tratamentos de interesse deste PTC.

## 9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (37). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, seus principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (39), conforme apresentado a seguir.

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>População-alvo</b>	Adultos com câncer de estômago ou da junção gastroesofágica, avançado ou metastático falhos de tratamento anterior com quimioterapia (i.e., em 2ª linha de tratamento)
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Ramucirumabe + paclitaxel, ou ramucirumabe monoterapia
<b>Comparador</b>	Quimioterapia, melhor cuidado de suporte + placebo
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Lifetime</i>
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV)
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Sobrevida particionada
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise univariada determinística e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (Probabilistic Sensibility Assessment – PSA).

Fonte: Elaboração própria.

### População-alvo

Foram avaliados adultos com câncer de estômago ou da junção gastroesofágica, avançado ou metastático, falhos de tratamento anterior com quimioterapia (i.e., em 2ª linha de tratamento).

Uma coorte hipotética com 62 anos de idade (no início do modelo) e 63% do sexo masculino foi considerada, compatível com perfil da população em tratamento no SUS (Fonte: DATASUS, SIASUS, APAC Quimioterapia, todos estados, ano de 2022, filtro por CID de câncer de estômago, procedimento 03.04.02.004-4 – Quimioterapia do adenocarcinoma de estômago avançado doença metastática ou recidivada, pacientes tratados anteriormente). Destaca-se que esses dados vão ao encontro da população avaliada nos estudos pivotais RAINBOW e REGARD (média de idade ~61 anos; ~70% sexo masculino).

Com base nessas informações e dados do IBGE (40), a superfície corporal considerada no modelo foi 1,76 m<sup>2</sup> e o peso médio de 70,3 kg.

### Intervenções e comparadores

Ramucirumabe + paclitaxel ou ramucirumabe monoterapia foram avaliados como intervenção, sendo comparados a tratamentos com evidência disponível para SG e SLP e compatíveis com aqueles usuais na prática clínica do SUS, conforme observado pelo DATASUS. Assim, foram consideradas as seguintes comparações:

- 1) Ramucirumabe + paclitaxel *versus* paclitaxel + placebo;
- 2) Ramucirumabe + paclitaxel *versus* FOLFIRI;
- 3) Ramucirumabe + paclitaxel *versus* irinotecano;
- 4) Ramucirumabe + paclitaxel *versus* irinotecano + cisplatina; e
- 5) Ramucirumabe monoterapia *versus* placebo, uma vez que ramucirumabe monoterapia não foi conectado à rede de forma que permitisse a comparação com outras opções tanto para SG, quanto SLP.

### Modelo econômico

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU). As informações referentes a estes desfechos foram coletadas a partir da literatura e síntese apresentada no PTC.

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na figura abaixo, com os respectivos estados de saúde: livre de progressão, pós-progressão e óbito.

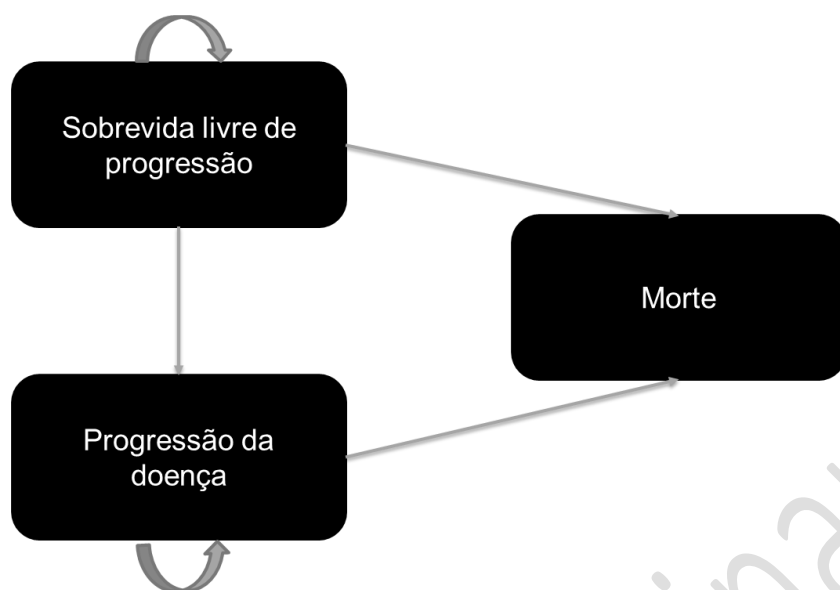


Figura 5. Modelo conceitual da análise de sobrevida particionada.

Fonte: elaboração própria.

A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier dos estudos primários (Apêndice 8) por meio da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6).

#### Ramucirumabe + paclitaxel

Para a comparação entre ramucirumabe + paclitaxel *versus* paclitaxel + placebo, as curvas de SLP e SG destas duas intervenções foram extraídas a partir do ECR RAINBOW (31). Nesse estudo, a mediana de SLP foi alcançada para ambas as alternativas, e a curva de Kaplan-Meier apresentou os dados de seguimento de todos os pacientes até a progressão ou óbito. Dessa forma, para essa curva não houve necessidade de extrapolação.

Adicionalmente, a mediana de SG também foi alcançada e a curva de Kaplan-Meier apresentou dados de seguimento até o óbito para a maioria dos pacientes. No entanto, como parte dos pacientes ainda estavam vivos no final do acompanhamento, houve a necessidade de extrapolação das curvas. Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos, utilizando o *software* RStudio e R 3.3.0 (Apêndice 9). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogística, gompertz e gama generalizada, para cada população e tecnologia avaliada. A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva. Para as curvas de SG, utilizou-se os dados do Kaplan-Meier quando

disponíveis, e a distribuição weibull foi selecionada para ambas as alternativas para utilização no modelo.

Para as análises de sensibilidade, as curvas do comparador foram estimadas a partir do intervalo de confiança disponibilizado no estudo para cada desfecho (SLP 0,536-0,752; SG 0,678-0,962; valores probabilísticos gerados a partir de distribuição log-normal).

#### FOLFIRI, irinotecano, ou irinotecano + cisplatina

Para os demais comparadores (FOLFIRI, irinotecano, ou irinotecano + cisplatina), as curvas de SLP e SG foram estimadas a partir dos valores de *hazard ratio* identificados nas meta-análises em rede realizadas neste relatório, e aplicados nas curvas do ramucirumabe + paclitaxel. Os valores de *hazard ratio* estão apresentados a seguir.

Tabela 5. Valores de *hazard ratio* e intervalos de confiança identificados na metanálise em rede (Ramucirumabe + paclitaxel *versus* comparadores)

Ramucirumabe + paclitaxel versus	Sobrevida livre de progressão; HR (IC95%)	Sobrevida global; HR (IC95%)
FOLFIRI	1,44 (0,81-2,57)	1,15 (0,62-2,14)
Irinotecano	1,73 (1,34-2,24)	1,39 (1,07-1,82)
Irinotecano + cisplatina	1,342 (0,94-1,92)	1,26 (0,87-1,81)

**Fonte:** extraído da meta-análise em rede elaboradas pelos pesquisadores. **Nota:** Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição Log-normal.

#### Ramucirumabe monoterapia

Para a comparação entre ramucirumabe monoterapia *versus* placebo, as curvas de SLP e SG destas duas intervenções foram extraídas a partir do ECR REGARD (33). Nesse estudo, as medianas de SLP e SG foram alcançadas para ambas as alternativas, e os gráficos Kaplan-Meier apresentaram os dados de seguimento de todos os pacientes até a progressão ou óbito. Dessa forma, para essa curva não houve necessidade de extrapolação, sendo realizada uma análise não-paramétrica. Para as análises de sensibilidade, as curvas do comparador foram estimadas a partir do intervalo de confiança disponibilizado no estudo para cada desfecho (SLP 0,376-0,620; SG 0,603-0,998; valores probabilísticos gerados a partir de distribuição log-normal).

#### Perspectiva, contexto, ciclo, horizonte temporal e dados de utilidade

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo considerado o contexto da Atenção Especializada em Saúde, em que se realizam os tratamentos para as doenças oncológicas.

O ciclo considerado foi de 30 dias e o horizonte temporal foi de 6 anos que corresponde a vida toda (*lifetime*). Além disso, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 10%), para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS).

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV).

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos na literatura internacional. O valor de utilidade do estado SLP foi de 0,68 (mín 0,54; máx 0,71; distribuição beta) e a do estado pós-progressão foi de 0,42 (mín 0,34; máx 0,44; distribuição beta) (41,42).

### Estimativa de recursos e custos

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados com o consumo de medicamentos nos estados sobrevida livre de progressão e pós-progressão.

No estado sobrevida livre de progressão foram considerados apenas os custos de cada intervenção em avaliação. Para o ramucirumabe e paclitaxel foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas em bula. Para os comparadores, as posologias utilizadas seguiram as recomendações da SBOC (43). Todas as recomendações posológicas por alternativa estão apresentadas no Apêndice 10. Os valores unitários para cada apresentação dos medicamentos foram obtidos no Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em 27 de abril de 2024), compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado.

Para o estado pós progressão, foram considerados os custos relacionados à quimioterapia paliativa e de complicação da doença.

Nas tabelas abaixo e no Apêndice 10 estão sumarizados os preços e custos por ciclo (30 dias) para ambos os estados.

Tabela 6. Valor unitário dos medicamentos avaliados.

Alternativa	Apresentação	Valor unitário
Ramucirumabe	CONCENTRAÇÃO: 10 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (frasco 50 mL)	R\$ 16.758,12
Paclitaxel	CONCENTRAÇÃO:6 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (frasco 5 mL)	R\$ 16,00
Irinotecano	DOSAGEM:20 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (frasco 5 mL)	R\$ 24,00
Leucovorin	DOSAGEM:10 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (frasco 5 mL)	R\$ 7,70
5-fluorouracila	DOSAGEM:50 MG/ML, USO:SOLUÇÃO INJETÁVEL (frasco 10 mL)	R\$ 5,40
Cisplatina	CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL (frasco 100 ml)	R\$ 144,78



Tabela 7. Custo por ciclo dos medicamentos em avaliação.

Alternativa	Custo do tratamento por ciclo (min; max)
Ramucirumabe	R\$ 40.831,43 (R\$ 36.748,29; R\$ 44.914,57)
Paclitaxel	R\$ 858,54 (R\$ 772,68; R\$ 944,39)
FOLFIRI	R\$ 516,69 (R\$ 465,02; R\$ 568,36)
Irinotecano	R\$ 137,74 (R\$ 123,97; R\$ 151,52)
Irinotecano + cisplatina	R\$ 359,33 (R\$ 323,39; R\$ 395,26)

Nota 1: na comparação entre ramucirumabe monoterapia versus placebo, o custo considerado para o placebo foi de R\$ 0,00.

Nota 2: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Tabela 8. Custos do estado pós-progressão por ciclo (30 dias).

Procedimento	Valor	Fonte
03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO	R\$ 571,50	SIGTAP
03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO	R\$ 79,48	Calculado*
Custo do ciclo pós progressão	R\$ 650,98 (min R\$ 650,98; máx R\$ 1.822,75)	Calculado

\*Calculado a partir do DATASUS SIH, serviços profissionais, ano de 2022: Valor aprovado/frequência/12 meses. Entende-se que o evento não ocorra a cada ciclo, e por este motivo foi feito a ponderação pelo tempo para alcançar essa média/ciclo.

Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

### Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em 27 de abril de 2024. Conversões não foram realizadas.

### Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, onde foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final (gráfico de tornado).

Em ambas as análises, as variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentadas ao longo do texto. Destaca-se que nos custos dos procedimentos obtidos por meio da tabela SIGTAP aplicou-se o fator de correção de 2,8 para os valores máximos.

Em uma análise adicional, com exceção do ramucirumabe, para os demais quimioterápicos considerou-se o custo do procedimento 03.04.02.004-4 -

QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO (R\$ 571,50), ao invés daqueles obtidos no BPS.

Não foram realizadas análises de heterogeneidade, considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

### Pressupostos do modelo

Como em todo modelo econômico, foi necessário utilizar alguns pressupostos que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Os dados de SLP e SG foram obtidos a partir de ECRs ou das metanálises em rede realizada neste relatório;
- No estado de sobrevida livre de progressão foram considerados apenas os custos dos medicamentos por entender que estes seriam semelhantes para todos os braços, e por consequência não teriam um impacto representativo no resultado final;
- Dados de qualidade de vida e outros desfechos foram obtidos a partir de estudos internacionais, devido a indisponibilidade de dados nacionais. Entretanto, ao compará-los com parâmetros de utilities nacionais da população geral, observa-se que não há discrepâncias importantes (p.ex. utility para o paciente livre de progressão ou pós-progressão não é superior ao da população geral brasileira).

## 9.1 Resultados

### Ramucirumabe + paclitaxel

Os resultados do caso-base das comparações entre ramucirumabe + paclitaxel *versus* os comparadores selecionados (paclitaxel monoterapia, FOLFIRI, irinotecano, e irinotecano + cisplatina) estão apresentados a seguir. Para todas as análises observou-se que ramucirumabe + paclitaxel apresentou uma maior efetividade incremental (entre 0,08 e 0,25; a depender da comparação), em termos de AVAQ e AV, porém esteve associado a um maior custo incremental (R\$ ~290 mil).

Tabela 9. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe + paclitaxel versus paclitaxel monoterapia.

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Paclitaxel monoterapia	R\$ 8.156,49	0,44	0,82
Ramucirumabe + paclitaxel	R\$ 297.513,01	0,52	0,93
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 289.356,53</b>	<b>0,08</b>	<b>0,11</b>
<b>RCEI</b>	<b>-</b>	<b>R\$ 3.476.445,83</b>	<b>R\$ 2.697.178,97</b>

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 10. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe + paclitaxel versus FOLFIRI

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
FOLFIRI	R\$ 6.271,81	0,44	0,81
Ramucirumabe + paclitaxel	R\$ 297.513,01	0,52	0,93
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 291.241,21</b>	<b>0,09</b>	<b>0,12</b>
RCEI	-	<b>R\$ 3.407.904,26</b>	<b>R\$ 2.515.829,03</b>

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 11. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe + paclitaxel versus irinotecano

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Irinotecano	R\$ 3.534,97	0,37	0,68
Ramucirumabe + paclitaxel	R\$ 297.513,01	0,52	0,93
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 293.978,05</b>	<b>0,16</b>	<b>0,25</b>
RCEI	-	<b>R\$ 1.892.038,76</b>	<b>R\$ 1.181.523,10</b>

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 12. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe + paclitaxel versus irinotecano + cisplatina

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Irinotecano + cisplatina	R\$ 4.821,01	0,41	0,74
Ramucirumabe + paclitaxel	R\$ 297.513,01	0,52	0,93
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 292.692,00</b>	<b>0,11</b>	<b>0,18</b>
RCEI	-	<b>R\$ 2.720.165,46</b>	<b>R\$ 1.599.094,32</b>

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Nas análises de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram o custo do ramucirumabe e dados de *hazard ratio* para SG e SLP, conforme apresentado na sequência.

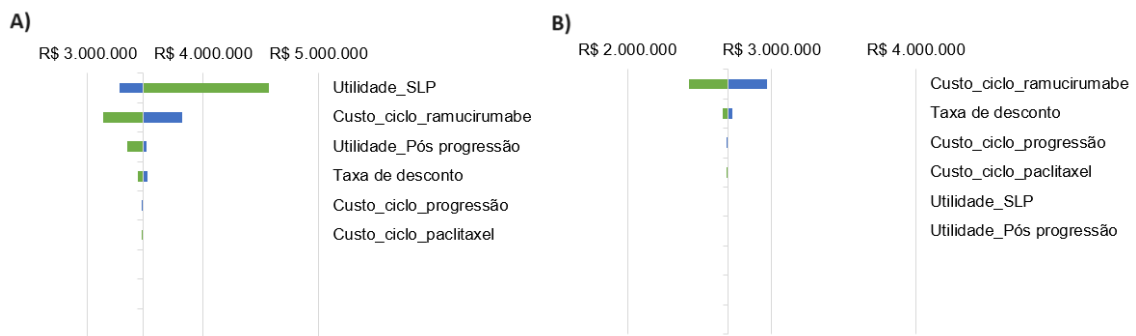


Figura 6. Análise de sensibilidade univariada ramucirumabe + paclitaxel versus paclitaxel (A) AVAQ e (B) AV.

Fonte: elaboração própria.

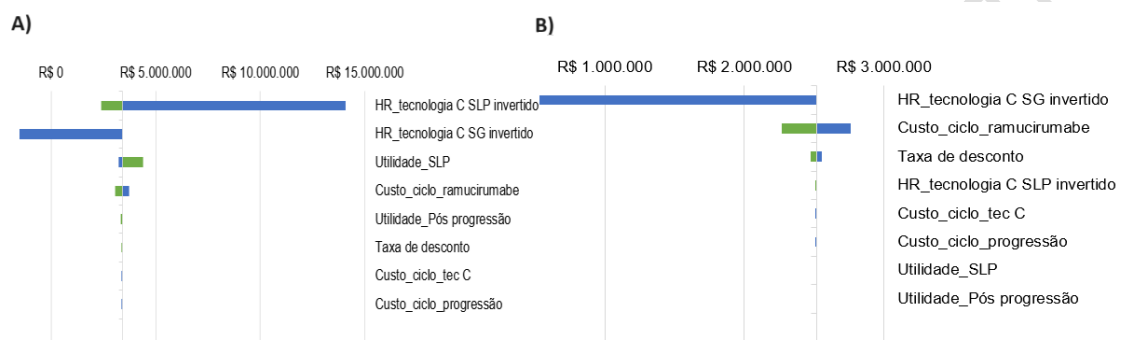


Figura 7. Análise de sensibilidade univariada ramucirumabe + paclitaxel versus FOLFIRI (A) AVAQ e (B) AV.

Fonte: elaboração própria.

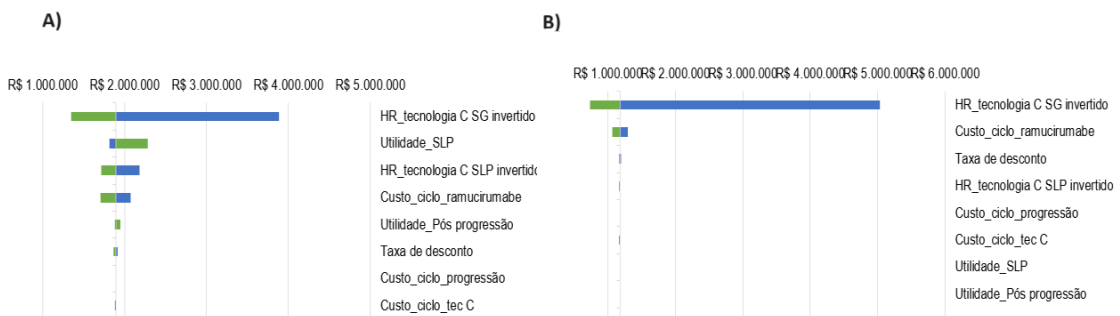


Figura 8. Análise de sensibilidade univariada ramucirumabe + paclitaxel versus irinotecano (A) AVAQ e (B) AV.

Fonte: elaboração própria.

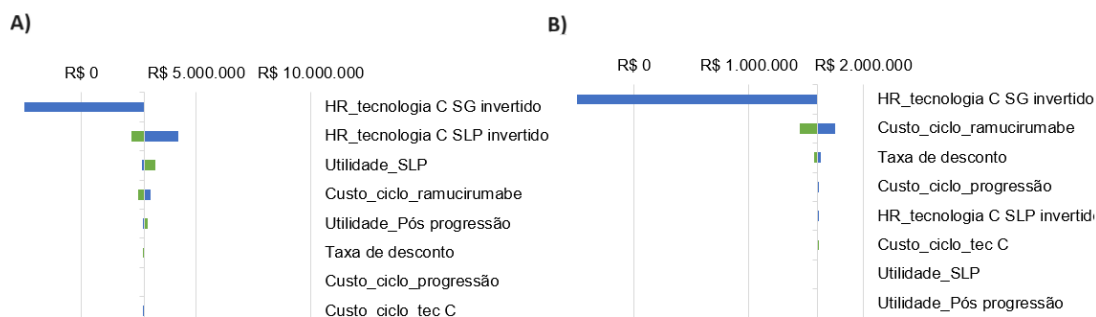


Figura 9. Análise de sensibilidade univariada ramucirumabe + paclitaxel versus irinotecano + cisplatina (A) AVAQ e (B) AV.

Fonte: elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com o das análises principais, de modo que para a maioria das iterações ramucirumabe + paclitaxel foi associado a um maior custo e efetividade incremental. Apesar disso, para as comparações entre ramucirumabe + paclitaxel versus FOLFIRI e versus irinotecano + cisplatina, observou-se que para alguns dos cenários os comparadores apresentaram uma maior efetividade. Estes resultados já eram esperados considerando os resultados disponibilizados na metanálise em rede (APÊNDICE 11). As análises de sensibilidade considerando o custo do procedimento 03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO, ao invés daqueles obtidos no BPS (exceto para o ramucirumabe), indicaram resultados semelhantes ao da análise principal (Apêndice 12).

Considerando todas as análises realizadas, bem como as análises de sensibilidade, a RCEI de ramucirumabe + paclitaxel *versus* todos os comparadores esteve sempre acima do limiar de disposição a pagar do MS de até três vezes o valor de referência (isto é, três vezes R\$ 40.000/AVAQ ganho e R\$ 35.000/AV ganho), aplicado para doenças graves, não sendo, portanto, considerado custo-efetivo.

#### Ramucirumabe monoterapia

O resultado do caso-base da comparação entre ramucirumabe monoterapia *versus* placebo está apresentado a seguir. Observou-se uma maior custo-efetividade incremental para o braço ramucirumabe monoterapia, perfazendo uma RCEI de R\$ 2.151.775/AVAQ ganho e R\$ 1.567.349/AV ganho, não sendo considerado custo-efetivo para o limiar de disposição a pagar do MS.

Tabela 13. Análise de custo-efetividade (caso-base): Ramucirumabe monoterapia *versus* placebo

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Placebo	R\$ 2.500,64	0,24	0,48
Ramucirumabe monoterapia	R\$ 191.219,23	0,33	0,60
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 188.718,59</b>	<b>0,09</b>	<b>0,12</b>
<b>RCEI</b>		<b>R\$ 2.151.774,78</b>	<b>R\$ 1.567.348,73</b>

Fonte: elaboração própria. Legenda: AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados das análises de sensibilidade estão apresentados a seguir. Na análise de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram o custo dos medicamentos e valor de utilidade de SLP.

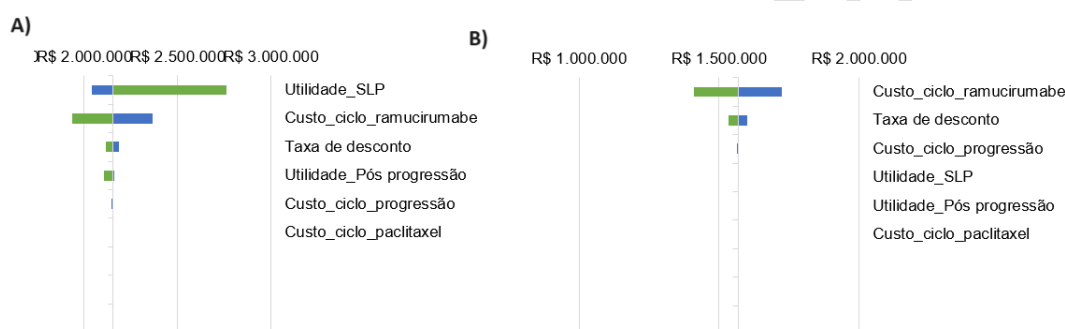


Figura 10. Análise de sensibilidade univariada Ramucirumabe monoterapia *versus* placebo (A) AVAQ e (B) AV.

Fonte: elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com o da análise principal, de modo que para a maioria das iterações ramucirumabe monoterapia foi associado a maiores custo e efetividade incrementais (Apêndice 11).

Algumas limitações estiveram presentes nesta avaliação econômica: 1) os dados de SLP e SG para alguns dos comparadores foram obtidos por meio de evidência indireta; 2) dados de qualidade de vida e outros desfechos foram obtidos a partir de estudos internacionais, devido a indisponibilidade de dados nacionais.

## 10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário incremental, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (44).

No cenário atual foram considerados os mesmos comparadores utilizados na avaliação econômica, isto é, paclitaxel, FOLFIRI, irinotecano, e irinotecano + cisplatina. O cenário proposto englobou a possibilidade de incorporação do ramucirumabe, seja em associação com paclitaxel ou em monoterapia.

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida. Inicialmente, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) do SUS de 2018 a 2022, obteve-se o número de pacientes que realizaram o procedimento 03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO (variou entre 5.820 e 6.214/ano). Na sequência, por meio de análise de tendência linear ( $R^2 = 0,8775$ ), estimou-se o número de pacientes para os anos subsequentes.

Além disso, foi estimado que 27% (min 18,9%; max 35,1%) estariam em segunda linha de tratamento avançado, com base na proporção de pacientes que fizeram tratamento anterior. Esse dado foi obtido a partir do DATASUS, SIA-SUS, APAC quimioterapia, ano 2022, todos estados, filtro por CIDs (C160, C161, C162, C163, C164, C165, C166, C168 e C169).

O número de pacientes elegíveis para cada ano está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 14. Estimativa da população elegível

Estimativa da população elegível	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com câncer gástrico e tratamento de avançado	6.627	6.739	6.852	6.965	7.077
Proporção de indivíduos recorrentes (segunda linha)	1.789	1.820	1.850	1.880	1.911

Fonte: Elaboração própria com base nos dados extraídos do Datasus.

O *market share* foi estabelecido com base nos dados de consumo do DATASUS e na opinião de especialista. A proporção de pacientes em uso de ramucirumabe em associação com paclitaxel ou em monoterapia foi estabelecida com base em estudo da literatura (45). As distribuições utilizadas na análise estão apresentadas abaixo.

Tabela 15. *Market share*: cenário referência.

Cenário Atual	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Paclitaxel	25%	25%	25%	25%	25%
FOLFIRI	25%	25%	25%	25%	25%
Irinotecano	25%	25%	25%	25%	25%
Irinotecano + Cisplatina	25%	25%	25%	25%	25%
Ramucirumabe + Paclitaxel	0%	0%	0%	0%	0%
Ramucirumabe monoterapia	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 16. *Market share*: cenário proposto.

Cenário proposto	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Paclitaxel	22%	21%	19%	18%	16%
FOLFIRI	22%	21%	19%	18%	16%
Irinotecano	22%	21%	19%	18%	16%
Irinotecano + Cisplatina	22%	21%	19%	18%	16%
Ramucirumabe + Paclitaxel	10%	15%	20%	25%	30%
Ramucirumabe monoterapia	2%	3%	4%	5%	6%

Fonte: Elaboração própria.

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos estimados na análise de custo-efetividade para cada braço no período de 12 meses (também considerando a possibilidade de progressão e óbito), o qual representa em torno de 80-90% do custo *lifetime* do paciente dentro do modelo de sobrevida particionada (Apêndice 10). Na análise de sensibilidade probabilística estes custos foram variados em  $\pm 20\%$ .

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 iterações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Os parâmetros foram variados de acordo com os valores mínimos e máximos anteriormente descritos em cada um dos tópicos específicos.

Em uma análise adicional, com exceção do ramucirumabe, para os demais quimioterápicos considerou-se o custo do procedimento 03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO (R\$ 571,50), ao invés daqueles obtidos no BPS.



## 10.1 Resultados

Utilizando os dados da análise principal, observou-se que uma possível incorporação do ramucirumabe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R\$ 53 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 170 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 553 milhões em cinco anos.

Tabela 17. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
<b>Cenário referência</b>	<b>7.274.911</b>	<b>7.398.639</b>	<b>7.522.367</b>	<b>7.646.095</b>	<b>7.769.823</b>	<b>37.611.835</b>
<b>Cenário alternativo</b>	<b>60.334.276</b>	88.341.295	117.250.719	147.062.549	177.776.784	590.765.622
<b>Impacto incremental</b>	<b>53.059.365</b>	80.942.656	109.728.352	139.416.454	170.006.961	553.153.788

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados da análise principal. Estes resultados estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 18. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
<b>Cenário referência</b>	<b>7.290.232</b>	<b>7.414.220</b>	<b>7.538.208</b>	<b>7.662.197</b>	<b>7.786.185</b>	<b>37.691.042</b>
<b>Cenário alternativo</b>	<b>60.309.393</b>	88.295.544	117.183.417	146.973.013	177.664.330	590.425.696
<b>Impacto incremental</b>	<b>53.019.161</b>	80.881.324	109.645.209	139.310.816	169.878.144	552.734.655
<b>Intervalo de confiança (R\$)</b>	34.042.513; 71.995.808	51.932.235; 109.830.412	70.400.934 ; 148.889.483	89.448.611; 189.173.020	109.075.264; 230.681.024	-

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade considerando o custo do procedimento 03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO, ao invés daqueles obtidos no BPS (exceto para o ramucirumabe), indicou um resultado semelhante ao da análise principal (Apêndice 12).

## 11 ACEITABILIDADE

A adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização do Protocolo, para compor a pergunta norteadora deste relatório.

Ainda assim, as evidências disponíveis mostram benefício de ramucirumabe associado a paclitaxel quando comparado a paclitaxel ou irinotecano isolados, sem aumento do risco de EA grau  $\geq 3$ .

## 12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

De acordo com a bula do medicamento, os frascos de ramucirumabe “devem ser armazenados em um refrigerador entre 2°C e 8°C até o momento da utilização. O prazo de validade é de 24 meses quando os frascos são armazenados nesta temperatura e na caixa original protegida da luz”; não devem ser congelados ou agitados”.

Além disso, é citado que o frasco deve ser mantido “na caixa do produto para protegê-lo da luz. A estabilidade química e física da solução para infusão com cloreto de sódio 0,9% foi demonstrada durante 24 horas quando conservada entre 2°C e 8°C”.

O medicamento ramucirumabe está disponível como solução para diluição injetável em frasco-ampola de uso único de 10 mL ou 50 mL. É uma solução estéril, livre de conservante, límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela sem partículas visíveis. Cada frasco contém 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) ou 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL). Após a diluição e preparação, ramucirumabe é administrado como infusão intravenosa, isto é, de forma semelhante as alternativas já disponíveis no SUS.

Sendo assim, não se espera dificuldades adicionais para a implementação ou viabilidade técnico-operacional para a disponibilização do medicamento ramucirumabe.

## 13 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) **não recomenda o uso** de ramucirumabe isoladamente ou com paclitaxel para tratamento do câncer gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica previamente tratados com quimioterapia. De acordo com o NICE, o ramucirumabe não proporciona benefícios suficientes aos pacientes para justificar o seu elevado custo (46).

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) **recomenda o financiamento** do ramucirumabe em combinação com paclitaxel para pacientes com câncer de estômago ou da junção gastroesofágica, avançado ou metastático anteriormente tratados com quimioterapia (2ª linha de tratamento), condicionado a uma custo-efetividade comprovada a níveis aceitáveis (não foi considerado custo-efetivo com o preço proposto de submissão). O uso isolado não foi recomendado devido as incertezas dos benefícios em comparação com o tratamento usual (47).

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) **não recomenda o uso** de ramucirumabe para pacientes com câncer de estômago ou da junção gastroesofágica (uso combinado com paclitaxel, ou isolado). O fabricante não apresentou submissão à SMC para essas indicações(48).

Não foram encontrados registros de avaliação no *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBAC- Austrália) e *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU).

## 14 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 74/2024 esteve aberta entre 14 e 25 de novembro de 2024 e uma pessoa se inscreveu. A participante, que é representante de uma associação de pacientes, lembrou que medicamentos de segunda linha são voltados para quadros mais avançados ou para quando ocorrem falhas no tratamento, ocasiões essas em que costumam estar presentes mais sintomas e desafios. Relatou que ouviu usuários e que a possibilidade de controle da doença e de aumentar o tempo de vida são considerados elementos importantes para quem convive com o câncer em estágios mais avançados. Comentou ainda que a ocorrência de eventos adversos é uma realidade e que isso requer muita atenção para que haja um manejo adequado. Finalizou sua fala ensejando que o tratamento do câncer de estômago seja objeto de mais atenção, no SUS.

O vídeo da 21ª Reunião Extraordinária pode ser acessado aqui. <https://youtu.be/JUQ758sGicc?t=11104>

**21ª Reunião Extraordinária da**

**Conitec**

**Comitê de Medicamentos**  
11 de dezembro, 2024

1. Informações adicionais do ponzenibe para o tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.
2. Apreciação inicial do ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático.
3. Apreciação inicial do trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha).

Perspectiva do paciente  
Representante titular: Luciana Holtz

Perspectiva do paciente  
Representante titular: Luciana Holtz

Perspectiva do paciente  
Representante titular: Luciana Holtz

**A PAUTA COMPLETA ESTÁ DISPONÍVEL NO SITE DA CONITEC**

## 15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências identificadas neste relatório de recomendação mostraram que o tratamento de pacientes com câncer de estômago ou da JGE falhos a tratamentos anteriores com fluoropirimidinas ou derivados de plantinha com ramucirumabe associado a paclitaxel apresentou maior eficácia quando comparado a paclitaxel ou irinotecano nos desfechos de SG, SLP e taxa de resposta objetiva.

Algumas limitações nas análises realizadas devem ser sinalizadas. Apesar de ter sido conduzida uma revisão sistemática rápida, é possível que estudos não tenham sido adequadamente identificados, apesar das estratégias de busca e seleção realizadas. Outro ponto importante diz respeito a falta de resultados na meta-análise em rede para o ramucirumabe em monoterapia na comparação com outras opções do SUS devido à falta de conectividade com a rede nos desfechos de SLP e taxa de resposta objetiva. Para tais desfechos, apenas a comparação de ramucirumabe e placebo estão disponíveis, limitando as análises com outros comparadores de interesse para este PTC.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e do limiar alternativo de três vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o ramucirumabe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, um impacto em média de 110 milhões de reais por ano poderia ser gerado.

## 16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ramucirumabe para adultos diagnosticados com câncer de estômago ou junção gastroesofágica (JGE) avançado ou metastático refratários à primeira linha de tratamento. Para essa recomendação, os membros apontaram que a possível incorporação da tecnologia estaria associada a elevada razão de custo-utilidade incremental e a um alto impacto orçamentário para o SUS.

## 17. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
3. Braga, L. L. B. C., Ferreira, A. F., Pinheiro, F. A. S., et al. Temporal trends and spatial clusters of gastric cancer mortality in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, e101.
4. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Câncer de estômago. Estatística.
5. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4012.
6. Ramos MFKP, Ribeiro Júnior U, Viscondi JKY, Zilberstein B, Cecconello I, Eluf-Neto J. Risk factors associated with the development of gastric cancer - case-control study. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018 Jul;64(7):611-619.
7. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, et al. Relationship between persistence of *Helicobacter pylori* and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, inflammation, and cell proliferation following partial gastrectomy. *Dig Dis Sci.* 1999 Feb;44(2):243-52.
8. Bektas DK, Demir S. Anxiety, Depression Levels and Quality of Life in Patients with Gastrointestinal Cancer in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(2):723-731.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature [Internet].* 2014;513:202–9.
10. Ramos MFKP, Pereira MA, de Mello ES, et al. Gastric cancer molecular classification based on immunohistochemistry and in situ hybridization: Analysis in western patients after curative-intent surgery. *World J Clin Oncol.* 2021;12:688–701.
11. Song Y, Liu X, Cheng W, Li H, Zhang D. The global, regional and national burden of stomach cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Sci Rep.* 2022;12(1):11542.
12. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:883.
13. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(5):338-349.
14. de Alencar Camara Vieira FM, de Souza Victorino APO, de Iracema Gomes Cubero D, et al. Treatment Patterns Among Patients with Metastatic and/or Unresectable Gastric Cancer in Brazil. *J Gastrointest Cancer.* 2019;50(4):780-793.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. PORTARIA CONJUNTA No 03, DE 15 de JANEIRO de 2018.

16. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Oct 1;33(10):1005–20.
17. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Estômago: doença localizada. 2023.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Gastric Cancer Version 1.2023 — March 10, 2023.
19. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 29 de agosto de 2017;2017(8).
20. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. setembro de 2016;27:v50–7.
21. Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol*. 2023 May 27;16(1):57.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. PORTARIA CONJUNTA Nº 03, DE 15 de JANEIRO de 2018.
23. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Vol. 33, *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. England; 2022. p. 1005–20.
24. Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K. Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. novembro de 2019;143:27–45.
25. Kim JH, Zang DY, Jang HJ, Kim HS. A Bayesian network meta-analysis on systemic therapy for previously treated gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. novembro de 2021;167:103505.
26. 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*. julho de 2017;20(4):646–54.
27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. setembro de 2017;j4008.
28. Chaimani A, Caldwell D, Li T, Higgins J, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. Em: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 64 (updated August 2023)*. Cochrane; 2023.
29. Shah MA, Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Tebbutt NC, Metges JP, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Paclitaxel ± Napabucasin in Pretreated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. setembro de 2022;28(17):3686–94.
30. 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-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–35.
31. Al-Batran SE, 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. *Annals of Oncology*. abril de 2016;27(4):673–9.
32. 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. *The Lancet*. 2014;383(9911):31–9.
  33. Xu RH, Zhang Y, Pan H, Feng J, Zhang T, Liu T, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. dezembro de 2021;6(12):1015–24.
  34. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel – results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Can. *Eur J Cancer*. 2022;165:48–57.
  35. Xu RH, Zhang Y, Pan H, Feng J, Zhang T, Liu T, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. dezembro de 2021;6(12):1015–24.
  36. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. abril de 2020;17(4):e1003082.
  37. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
  38. Husereau D, et al. CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *BMJ*. 2022;376:e067975.
  39. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. 2010.
  40. Li S, Peng L, Tan C, Zeng X, Wan X, Luo X, et al. Cost-Effectiveness of ramucirumab plus paclitaxel as a second-line therapy for advanced gastric or gastro-oesophageal cancer in China. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232240.
  41. 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*. janeiro de 2017;37(1):94–103.
  42. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Estômago: doença avançada. 2023.
  43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012. Brasília-DF; 2012.



44. Chen Y, Katayose T, Nagaoka S, Piao Y, Yamaguchi K, Asou H. A post-marketing observational study of ramucirumab in patients with gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. novembro de 2021;24(6):1320–9.
45. NICE. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA378]Published: 27 January 2016.
46. CADTH. Cyramza for Advanced GC or GEJ Adenocarcinoma – Details.
47. Scottish Medicines Consortium. Ramucirumab (Cyramza).
48. Chaimani A, Caldwell D, Li T, Higgins J, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. Em: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 64 (updated August 2023). Cochrane; 2023.
49. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210.
50. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366:1–8.
51. Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. Em: *SRSM Annual Meeting*. Bern; 2021.
52. The Cochrane Collaboration. Review Manager. 2020.
53. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. abril de 2020;17(4):e1003082.
54. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. julho de 2018;392(10142):123–33.
55. Van Cutsem E, Amonkar M, Fuchs CS, Alsina M, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Health-related quality of life in advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with second-line pembrolizumab in KEYNOTE-061. *Gastric Cancer*. novembro de 2021;24(6):1330–40.
56. Kang YK, Ryu MH, Park SH, Kim JG, Kim JW, Cho SH, et al. Efficacy and safety findings from DREAM: a phase III study of DHP107 (oral paclitaxel) versus i.v. paclitaxel in patients with advanced gastric cancer after failure of first-line chemotherapy. *Annals of Oncology*. maio de 2018;29(5):1220–6.
57. Bang YJ, Xu RH, Chin K, Lee KW, Park SH, Rha SY, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. dezembro de 2017;18(12):1637–51.
58. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, Koeda K, Hara H, Nakayama N, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. abril de 2017;2(4):277–87.
59. Lee KW, Kim BJ, Kim MJ, Han HS, Kim JW, Park YI, et al. A Multicenter Randomized Phase II Study of Docetaxel vs. Docetaxel Plus Cisplatin vs. Docetaxel Plus S-1 as Second-Line Chemotherapy in Metastatic Gastric Cancer Patients Who Had Progressed after Cisplatin Plus Either S-1 or Capecitabine. *Cancer Res Treat*. julho de 2017;49(3):706–16.

60. Al-Batran SE, Riera-Knorrenschild J, Pauligk C, Goetze TO, Hegewisch-Becker S, Seraphin J, et al. A randomized, double-blind, multicenter phase III study evaluating paclitaxel with and without RAD001 in patients with gastric cancer who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen (RADPAC). *Journal of Clinical Oncology*. fevereiro de 2017;35(4\_suppl):4.
61. Lorenzen S, Knorrenschild JR, Pauligk C, Hegewisch-Becker S, Seraphin J, Thuss-Patience P, et al. Phase III randomized, double-blind study of paclitaxel with and without everolimus in patients with advanced gastric or esophagogastric junction carcinoma who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen. *Int J Cancer*. novembro de 2020;147(9):2493–502.
62. Moehler M, Gepfner-Tuma I, Maderer A, Thuss-Patience PC, Ruessel J, Hegewisch-Becker S, et al. Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. *BMC Cancer*. dezembro de 2016;16(1):699.
63. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, Tsoibanis E, Yip S, Kang YK, et al. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. agosto de 2016;34(23):2728–35.
64. Martin AJ, Gibbs E, Sjoquist K, Pavlakis N, Simes J, Price T, et al. Health-related quality of life associated with regorafenib treatment in refractory advanced gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. maio de 2018;21(3):473–80.
65. Nakanishi K, Kobayashi D, Mochizuki Y, Ishigure K, Ito S, Kojima H, et al. Phase II multi-institutional prospective randomized trial comparing S-1 plus paclitaxel with paclitaxel alone as second-line chemotherapy in S-1 pretreated gastric cancer (CCOG0701). *Int J Clin Oncol*. junho de 2016;21(3):557–65.
66. Bang YJ, Im SA, Lee KW, Cho JY, Song EK, Lee KH, et al. Randomized, Double-Blind Phase II Trial With Prospective Classification by ATM Protein Level to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Olaparib Plus Paclitaxel in Patients With Recurrent or Metastatic Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. agosto de 2015;33(33):3858–65.
67. Tanabe K, Fujii M, Nishikawa K, Kunisaki C, Tsuji A, Matsushashi N, et al. Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). *Annals of Oncology*. setembro de 2015;26(9):1916–22.
68. Kim JY, Ryoo HM, Bae SH, Kang BW, Chae YS, Yoon S, et al. Multi-center Randomized Phase II Study of Weekly Docetaxel Versus Weekly Docetaxel-plus-Oxaliplatin as a Second-line Chemotherapy for Patients with Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res*. junho de 2015;35(6):3531–6.
69. Nishikawa K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru Y, Tokunaga S, Takagi M, et al. Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: TRICS trial. *Eur J Cancer*. maio de 2015;51(7):808–16.
70. Nishikawa K, Imamura H, Kawase T, Gotoh M, Kimura Y, Ueda S, et al. A randomized phase II factorial design trial of CPT-11 versus PTX versus each combination with S-1 in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1: Final results of OGSG0701. *Journal of Clinical Oncology*. janeiro de 2015;33(3\_suppl):117–117.

71. Kawase T, Imamura H, Goto M, Kimura Y, Ueda S, Matsuyama J, et al. Randomized phase II study of CPT-11 versus PTX versus each combination chemotherapy with S-1 for advanced gastric cancer that is refractory to S-1 or S-1 plus CDDP: OGS0701. *Int J Clin Oncol*. outubro de 2021;26(10):1871–80.
72. Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. outubro de 2015;18(4):824–32.
73. Al-Batran SE, 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. *Annals of Oncology*. abril de 2016;27(4):673–9.
74. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, Hosaka H, Sasaki E, Nakayama N, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: A randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer*. maio de 2014;50(8):1437–45.
75. 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(1):78–86.
76. 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: WJOG 4007 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4438–44.
77. 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. *Journal of Clinical Oncology*. novembro de 2013;31(31):3935–43.
78. Roy AC, Park SR, Cunningham D, Kang YK, Chao Y, Chen LT, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. junho de 2013;24(6):1567–73.
79. Sym SJ, Hong J, Park J, Cho EK, Lee JH, Park YH, et al. 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*. fevereiro de 2013;71(2):481–8.
80. Yi JH, Lee J, Lee J, Park SH, Park JO, Yim DS, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer*. abril de 2012;106(9):1469–74.
81. Kang JH, Lee S II, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(13):1513–8.

82. Maruta F, Ishizone S, Hiraguri M, Fujimori Y, Shimizu F, Kumeda S, et al. A clinical study of docetaxel with or without 5'DFUR as a second-line chemotherapy for advanced gastric cancer. *Medical Oncology*. junho de 2007;24(1):71–5.
83. Chung HC, Kang Y, Chen Z, Bai Y, Wan Ishak WZ, Shim BY, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (KEYNOTE-063): A randomized, open-label, phase 3 trial in Asian patients. *Cancer*. março de 2022;128(5):995–1003.
84. Stockton S, Catalano P, Cohen SJ, Burtness BA, Mitchell EP, Dotan E, et al. Paclitaxel With or Without Cixutumumab as Second-Line Treatment of Metastatic Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer: A Randomized Phase II ECOG-ACRIN Trial. *Oncologist*. setembro de 2023;28(9):827-e822.
85. Shah MA, Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Tebbutt NC, Metges JP, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Paclitaxel ± Napabucasin in Pretreated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. setembro de 2022;28(17):3686–94.
86. Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of Paclitaxel Versus Irinotecan in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist*. janeiro de 2019;24(1):18-e24.
87. Yan Y, Li H, Wu S, Wang G, Luo H, Niu J, et al. Efficacy and safety of intermittent versus continuous dose apatinib plus docetaxel as second-line therapy in patients with advanced gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized controlled study. *Ann Transl Med*. fevereiro de 2022;10(4):205–205.
88. Zhao X, Chen Z, Zhang X, Zhu X, Zhang W, Qiu L, et al. Comparing effectiveness and safety of paclitaxel plus raltitrexed vs. paclitaxel alone in second-line palliative chemotherapy for metastatic gastric adenocarcinoma: A randomized phase II clinical trial. *Cancer Biol Med*. agosto de 2023;1–7.
89. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. julho de 2018;392(10142):123–33.
90. Van Cutsem E, Amonkar M, Fuchs CS, Alsina M, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Health-related quality of life in advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with second-line pembrolizumab in KEYNOTE-061. *Gastric Cancer*. novembro de 2021;24(6):1330–40.
91. Kang YK, Ryu MH, Park SH, Kim JG, Kim JW, Cho SH, et al. Efficacy and safety findings from DREAM: a phase III study of DHP107 (oral paclitaxel) versus i.v. paclitaxel in patients with advanced gastric cancer after failure of first-line chemotherapy. *Annals of Oncology*. maio de 2018;29(5):1220–6.
92. Bang YJ, Xu RH, Chin K, Lee KW, Park SH, Rha SY, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. dezembro de 2017;18(12):1637–51.
93. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, Koeda K, Hara H, Nakayama N, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. abril de 2017;2(4):277–87.

94. Lee KW, Kim BJ, Kim MJ, Han HS, Kim JW, Park YI, et al. A Multicenter Randomized Phase II Study of Docetaxel vs. Docetaxel Plus Cisplatin vs. Docetaxel Plus S-1 as Second-Line Chemotherapy in Metastatic Gastric Cancer Patients Who Had Progressed after Cisplatin Plus Either S-1 or Capecitabine. *Cancer Res Treat.* julho de 2017;49(3):706–16.
95. Al-Batran SE, Riera-Knorrenschild J, Pauligk C, Goetze TO, Hegewisch-Becker S, Seraphin J, et al. A randomized, double-blind, multicenter phase III study evaluating paclitaxel with and without RAD001 in patients with gastric cancer who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen (RADPAC). *Journal of Clinical Oncology.* fevereiro de 2017;35(4\_suppl):4.
96. Lorenzen S, Knorrenschild JR, Pauligk C, Hegewisch-Becker S, Seraphin J, Thuss-Patience P, et al. Phase III randomized, double-blind study of paclitaxel with and without everolimus in patients with advanced gastric or esophagogastric junction carcinoma who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen. *Int J Cancer.* novembro de 2020;147(9):2493–502.
97. Moehler M, Gepfner-Tuma I, Maderer A, Thuss-Patience PC, Ruessel J, Hegewisch-Becker S, et al. Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. *BMC Cancer.* dezembro de 2016;16(1):699.
98. Nakanishi K, Kobayashi D, Mochizuki Y, Ishigure K, Ito S, Kojima H, et al. Phase II multi-institutional prospective randomized trial comparing S-1 plus paclitaxel with paclitaxel alone as second-line chemotherapy in S-1 pretreated gastric cancer (CCOG0701). *Int J Clin Oncol.* junho de 2016;21(3):557–65.
99. Bang YJ, Im SA, Lee KW, Cho JY, Song EK, Lee KH, et al. Randomized, Double-Blind Phase II Trial With Prospective Classification by ATM Protein Level to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Olaparib Plus Paclitaxel in Patients With Recurrent or Metastatic Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* agosto de 2015;33(33):3858–65.
100. Tanabe K, Fujii M, Nishikawa K, Kunisaki C, Tsuji A, Matsushashi N, et al. Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). *Annals of Oncology.* setembro de 2015;26(9):1916–22.
101. Kim JY, Ryoo HM, Bae SH, Kang BW, Chae YS, Yoon S, et al. Multi-center Randomized Phase II Study of Weekly Docetaxel Versus Weekly Docetaxel-plus-Oxaliplatin as a Second-line Chemotherapy for Patients with Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res.* junho de 2015;35(6):3531–6.
102. Nishikawa K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru Y, Tokunaga S, Takagi M, et al. Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: TRICS trial. *Eur J Cancer.* maio de 2015;51(7):808–16.
103. Nishikawa K, Imamura H, Kawase T, Gotoh M, Kimura Y, Ueda S, et al. A randomized phase II factorial design trial of CPT-11 versus PTX versus each combination with S-1 in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1: Final results of OGS0701. *Journal of Clinical Oncology.* janeiro de 2015;33(3\_suppl):117–117.
104. Kawase T, Imamura H, Goto M, Kimura Y, Ueda S, Matsuyama J, et al. Randomized phase II study of CPT-11 versus PTX versus each combination chemotherapy with

- S-1 for advanced gastric cancer that is refractory to S-1 or S-1 plus CDDP: OGS0701. *Int J Clin Oncol*. outubro de 2021;26(10):1871–80.
105. Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. outubro de 2015;18(4):824–32.
  106. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, Hosaka H, Sasaki E, Nakayama N, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: A randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer*. maio de 2014;50(8):1437–45.
  107. 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. *Journal of Clinical Oncology*. novembro de 2013;31(31):3935–43.
  108. Roy AC, Park SR, Cunningham D, Kang YK, Chao Y, Chen LT, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. junho de 2013;24(6):1567–73.
  109. Sym SJ, Hong J, Park J, Cho EK, Lee JH, Park YH, et al. 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*. fevereiro de 2013;71(2):481–8.
  110. Yi JH, Lee J, Lee J, Park SH, Park JO, Yim DS, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer*. abril de 2012;106(9):1469–74.
  111. Maruta F, Ishizone S, Hiraguri M, Fujimori Y, Shimizu F, Kumeda S, et al. A clinical study of docetaxel with or without 5'DFUR as a second-line chemotherapy for advanced gastric cancer. *Medical Oncology*. junho de 2007;24(1):71–5.
  112. Chung HC, Kang Y, Chen Z, Bai Y, Wan Ishak WZ, Shim BY, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (KEYNOTE-063): A randomized, open-label, phase 3 trial in Asian patients. *Cancer*. março de 2022;128(5):995–1003.
  113. Stockton S, Catalano P, Cohen SJ, Burtness BA, Mitchell EP, Dotan E, et al. Paclitaxel With or Without Cixutumumab as Second-Line Treatment of Metastatic Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer: A Randomized Phase II ECOG-ACRIN Trial. *Oncologist*. setembro de 2023;28(9):827-e822.
  114. Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of Paclitaxel Versus Irinotecan in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist*. janeiro de 2019;24(1):18-e24.
  115. Yan Y, Li H, Wu S, Wang G, Luo H, Niu J, et al. Efficacy and safety of intermittent versus continuous dose apatinib plus docetaxel as second-line therapy in patients with advanced gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized controlled study. *Ann Transl Med*. fevereiro de 2022;10(4):205–205.

116. Zhao X, Chen Z, Zhang X, Zhu X, Zhang W, Qiu L, et al. Comparing effectiveness and safety of paclitaxel plus raltitrexed vs. paclitaxel alone in second-line palliative chemotherapy for metastatic gastric adenocarcinoma: A randomized phase II clinical trial. *Cancer Biol Med.* agosto de 2023;1–7.

Relatório preliminar

## Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos. ....	69
Figura A 2. Diagramas das sub-redes da meta-análise para o desfecho sobrevida global (esquerda: subrede1; direita: subrede2). ....	85
Figura A 3. Gráfico de floresta mostrando comparações com Ramucirumabe+Paclitaxel para o desfecho de sobrevida global (sub-rede 1). ....	86
Figura A 4. Gráfico de floresta mostrando comparações com ramucirumabe para o desfecho de sobrevida global (sub-rede 2). ....	86
Figura A 5. Diagrama da meta-análise em rede para as comparações de tratamento para o desfecho SLP. ....	88
Figura A 6. Diagrama das meta-análise em rede para o desfecho taxa de resposta objetiva. ....	89
Figura A 7. Gráfico de floresta mostrando comparações com ramucirumabe e paclitaxel para a taxa de resposta objetiva. ....	90
Figura A 8. Diagramas das sub-redes da meta-análise para o desfecho de eventos adversos grau 3 ou maior (esquerda: subrede1; direita: subrede2). ....	92
Figura A 9. Gráfico de floresta mostrando comparações com ramucirumabe e paclitaxel para os eventos adversos grau 3 ou superior. ....	93
Figura A 10. Gráfico de floresta mostrando comparações com ramucirumabe em monoterapia para os eventos adversos grau 3 ou superior. ....	93
Figura A 11. Risco de viés para os desfechos primários (SLP e SG). ....	96
Figura A 12. Sobrevida livre de progressão. ....	97
Figura A 13. Sobrevida global. ....	97
Figura A 14. Sobrevida livre de progressão. ....	98
Figura A 15. Sobrevida global. ....	98
Figura A 16. Curvas de extrapolação. ....	99
Figura A 17. Curvas de extrapolação. ....	100
Figura A 18. Curvas de extrapolação. ....	101
Figura A 19. Curvas de extrapolação. ....	102
Figura A 20. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe + paclitaxel versus paclitaxel. ....	104
Figura A 21. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe + paclitaxel versus FOLFIRI. ....	104
Figura A 22. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe + paclitaxel versus Irinotecano. ....	104
Figura A 23. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe + paclitaxel versus Irinotecano + cisplatina. ....	105
Figura A 24. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe monoterapia versus placebo. ....	105



## Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em agosto de 2023. ....	61
Quadro A 2. Características das revisões sistemáticas avaliadas. ....	66
Quadro A 3. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas. ....	66
Quadro A 4. Estratégia de busca para atualização da revisão sistemática de Cheng e colaboradores (2019). ....	67
Quadro A 5. Características dos estudos incluídos. ....	70
Quadro A 6. Caracterização dos participantes incluídos. ....	79
Quadro A 7. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação. ....	103

Relatório preliminar

## Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. Resultados de sobrevida global das comparações diretas envolvendo ramucirumabe. ....	84
Tabela A 2. Resultados de sobrevida livre de progressão das comparações diretas envolvendo ramucirumabe. ....	87
Tabela A 3. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho de sobrevida livre de progressão. ....	89
Tabela A 4. Eventos adversos de grau $\geq 3$ reportados nos ensaios clínicos. ....	91
Tabela A 5. Parâmetros para extrapolação das curvas. ....	99
Tabela A 6. Parâmetros para extrapolação das curvas. ....	100
Tabela A 7. Parâmetros para extrapolação das curvas. ....	101
Tabela A 8. Parâmetros para extrapolação das curvas. ....	102
Tabela A 9. Custo anual por braço de tratamento (AIO) ....	103
Tabela A 10. Análises de sensibilidade (ACE cenário considerando custo do procedimento SIGTAP) ....	106
Tabela A 11. Análises de sensibilidade (AIO cenário considerando custo do procedimento SIGTAP) ....	106

## APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

### População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com câncer estômago ou da JGE avançado ou metastático falhos de tratamentos prévios com quimioterapia.

### Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o ramucirumabe administrado como monoterapia ou em associação com paclitaxel.

### Comparadores

Todas as tecnologias identificadas nos estudos foram consideradas comparadores, visando o melhor desempenho da rede, considerando recomendações da Colaboração Cochrane sobre conjunto de comparação e conjunto suplementar para meta-análises em rede (49). No entanto, foram considerados comparadores de interesse para a análise deste PTC as terapias com registro na Anvisa.

Atualmente, possuem registro na Anvisa e indicação em bula para tratamento de câncer de estômago ou da JGE as seguintes terapias:

- Docetaxel;
- Paclitaxel;
- Oxaliplatina;
- Irinotecano.

Destaca-se que considerando as recomendações da Colaboração Cochrane sobre conjunto de comparação e conjunto suplementar, todos os estudos que preencheram os critérios de elegibilidade e apresentaram um dos tratamentos como intervenção ou comparador foram incluídos. Dessa forma, a inclusão de estudos em que ou a intervenção ou o comparador fossem inelegíveis não invalida as análises deste relatório.

### Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos de sobrevida, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida e segurança elencados pelos especialistas. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Desfechos primários:

*Sobrevida global, SG:* definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer, e é medida na população por intenção de tratar.

*Sobrevida livre de progressão, SLP:* definida como o tempo da randomização até progressão da doença ou morte por qualquer causa.

*Taxa de resposta objetiva:* Porcentagem de pacientes com resposta completa ou parcial.

#### Desfechos secundários:

*Qualidade de vida:* considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento, bem como seu resultado.

*Eventos adversos graves:* número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau  $\geq 3$ .

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

#### Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão ECR de fase II em diante e revisões sistemáticas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população de interesse. Após a identificação de revisão sistemática de boa qualidade metodológica, o grupo elaborador optou pela atualização desta revisão.

#### Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS (descritos em detalhes no tópico 5.1), enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;

- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação.

### Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais revisões sistemáticas foi realizada uma busca em agosto de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

O quadro a seguir as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados.

Quadro A 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em agosto de 2023.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
PubMed	<p>#1 (((((((((((((((("Esophageal Neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("Esophageal Neoplasms"[Title/Abstract]) OR ("Esophageal Neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasm, Esophageal"[Title/Abstract]) OR ("Esophagus Neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Esophagus Neoplasms"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasm, Esophagus"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasms, Esophagus"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasms, Esophageal"[Title/Abstract]) OR ("Cancer of Esophagus"[Title/Abstract]) OR ("Cancer of the Esophagus"[Title/Abstract]) OR ("Esophagus Cancer"[Title/Abstract]) OR ("Cancer, Esophagus"[Title/Abstract]) OR ("Cancers, Esophagus"[Title/Abstract]) OR ("Esophagus Cancers"[Title/Abstract]) OR ("Esophageal Cancer"[Title/Abstract]) OR ("Cancer, Esophageal"[Title/Abstract]) OR ("Cancers, Esophageal"[Title/Abstract]) OR ("Esophageal Cancers"[Title/Abstract]) 67169</p> <p>#2 (((("Esophagogastric Junction"[MeSH Terms]) OR ("Esophagogastric Junction"[Title/Abstract]) OR ("Junction, Esophagogastric"[Title/Abstract]) OR ("Gastroesophageal Junction"[Title/Abstract]) OR ("Gastroesophageal Junctions"[Title/Abstract]) OR ("Junction, Gastroesophageal"[Title/Abstract]) OR ("Junctions, Gastroesophageal"[Title/Abstract]) 13503</p> <p>#3 (((((((((((((((("Stomach Neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("Stomach Neoplasms"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasm, Stomach"[Title/Abstract]) OR ("Stomach Neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasms, Stomach"[Title/Abstract]) OR ("Gastric Neoplasms"[Title/Abstract]) OR ("Gastric Neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasm, Gastric"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasms, Gastric"[Title/Abstract]) OR ("Cancer of Stomach"[Title/Abstract]) OR ("Stomach Cancers"[Title/Abstract]) OR ("Gastric Cancer"[Title/Abstract]) OR ("Cancer, Gastric"[Title/Abstract]) OR ("Cancers, Gastric"[Title/Abstract]) OR ("Gastric Cancers"[Title/Abstract]) OR ("Stomach Cancer"[Title/Abstract]) OR ("Cancer, Stomach"[Title/Abstract]) OR ("Cancers, Stomach"[Title/Abstract]) OR ("Cancer of the Stomach"[Title/Abstract]) OR ("Gastric Cancer, Familial Diffuse"[Title/Abstract]) 137867</p> <p>#4 (((("ramucirumab"[Supplementary Concept]) OR ("ramucirumab"[Title/Abstract]) OR ("LY3009806"[Title/Abstract]) OR ("Cynamza"[Title/Abstract]) OR ("IMC 1121B"[Title/Abstract]) OR ("IMC1121B"[Title/Abstract]) OR ("IMC-1121B"[Title/Abstract]) OR ("1121B"[Title/Abstract]) 1271</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 204234</p> <p>#6 #4 AND #5 535</p>	535

EMBASE	<p>#1 ('esophagus tumor'/exp OR 'esophageal mass (tumor)' OR 'esophageal masses (tumor)' OR 'esophageal neoplasms' OR 'esophageal tumor' OR 'esophageal tumorigenesis' OR 'esophagus neoplasm' OR 'esophagus tumor' OR 'esophagus tumour' OR 'neoplasia of the esophagus' OR 'neoplasia of the oesophagus' OR 'neoplasm of the esophagus' OR 'neoplastic esophageal' OR 'neoplastic esophagus' OR 'neoplastic oesophageal' OR 'oesophageal neoplasms' OR 'oesophageal tumor' OR 'oesophageal tumour' OR 'oesophagus tumor' OR 'oesophagus tumour' OR 'tumor of the esophagus' OR 'tumor, esophagus' OR 'tumors of the esophagus' OR 'tumour of the oesophagus' OR 'tumour, esophagus' OR 'tumours of the oesophagus' OR 'gastroesophageal junction'/exp OR 'eg junction' OR 'ge junction' OR 'cardio-esophageal junction' OR 'cardio-oesophageal junction' OR 'cardioesophageal junction' OR 'cardiooesophageal junction' OR 'esophago-gastric junction' OR 'esophagogastric junction' OR 'gastro-esophageal junction' OR 'gastro-oesophageal junction' OR 'gastroesophageal junction' OR 'gastrooesophageal junction' OR 'oesophago-gastric junction' OR 'oesophagogastric junction' OR 'stomach tumor'/exp OR 'gastric mass (tumor)' OR 'gastric masses (tumor)' OR 'gastric neoplasia' OR 'gastric neoplasm' OR 'gastric subepithelial tumor' OR 'gastric tumor' OR 'gastric tumorigenesis' OR 'gastric tumour' OR 'mucosa tumor, stomach' OR 'mucosa tumour, stomach' OR 'neoplasia of the stomach' OR 'neoplasm of the stomach' OR 'neoplasms of the stomach' OR 'neoplastic gastric' OR 'neoplastic stomach' OR 'stomach mucosa tumor' OR 'stomach mucosa tumour' OR 'stomach neoplasia' OR 'stomach neoplasm' OR 'stomach neoplasms' OR 'stomach tumor' OR 'stomach tumorigenesis' OR 'stomach tumour' OR 'stomach ulcerated tumor' OR 'stomach ulcerated tumour' OR 'stomach ulcerating tumor' OR 'stomach ulcerating tumour' OR 'tumor of the gastric' OR 'tumor of the stomach' OR 'tumor, stomach mucosa' OR 'tumour of the gastric' OR 'tumour of the stomach' OR 'tumour, stomach mucosa') AND ('ramucirumab'/exp OR 'a 168' OR 'a168' OR 'cyramza' OR 'h1x 12' OR 'h1x12' OR 'imc 1121 b' OR 'imc 1121b' OR 'imc1121 b' OR 'imc1121b' OR 'ly 3009806' OR 'ly3009806' OR 'pbb 2001' OR 'pbb2001' OR 'ramucirumab' OR 'ro 7234952' OR 'ro7234952') 1810</p> <p>#2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 855</p> <p>#3 #2 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'conference review'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) 411</p>	411
CENTRAL Cochrane	<p>#1 MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees 2334</p> <p>#2 Neoplasms, Esophagus 1382</p> <p>#3 Esophagus Neoplasm 597</p> <p>#4 Esophageal Neoplasm 580</p> <p>#5 Neoplasm, Esophageal 580</p> <p>#6 Esophagus Neoplasms 1382</p> <p>#7 Neoplasms, Esophageal 2564</p> <p>#8 Neoplasm, Esophagus 597</p> <p>#9 Esophageal Cancer 4916</p> <p>#10 Cancers, Esophageal 518</p> <p>#11 Cancers, Esophagus 409</p> <p>#12 Esophagus Cancer 3359</p> <p>#13 Cancer, Esophagus 3359</p> <p>#14 Esophageal Cancers 518</p> <p>#15 Cancer of the Esophagus 3239</p> <p>#16 Cancer, Esophageal 4916</p> <p>#17 Cancer of Esophagus 3359</p> <p>#18 Esophagus Cancers 409</p> <p>#19 {OR #1-#18} 6582</p> <p>#20 MeSH descriptor: [Esophagogastric Junction] explode all trees 579</p> <p>#21 Gastroesophageal Junction 1503</p> <p>#22 Gastroesophageal Junctions 9</p> <p>#23 Junction, Gastroesophageal 1503</p> <p>#24 Junctions, Gastroesophageal 9</p> <p>#25 Junction, Esophagogastric 854</p> <p>#26 {OR #21-#25} 1909</p> <p>#27 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees 3505</p> <p>#28 Neoplasm, Gastric 1324</p>	7 Cochrane Reviews

	#29	Gastric Neoplasm	1324	
	#30	Neoplasms, Stomach	4335	
	#31	Neoplasms, Gastric	4079	
	#32	Neoplasm, Stomach	1406	
	#33	Stomach Neoplasm	1406	
	#34	Gastric Neoplasms	4079	
	#35	Gastric Cancer, Familial Diffuse	7	
	#36	Cancers, Gastric	1035	
	#37	Cancer, Gastric	9477	
	#38	Cancer of the Stomach	7587	
	#39	Stomach Cancer	7855	
	#40	Cancer of Stomach	7855	
	#41	Cancer, Stomach	7855	
	#42	Gastric Cancer	9477	
	#43	Gastric Cancers	1035	
	#44	Cancers, Stomach	952	
	#45	Stomach Cancers	952	
	#46	{OR #27-#45}	12049	
	#47	ramucirumab	650	
	#48	LY3009806	23	
	#49	Cyramza	21	
	#50	IMC 1121B45		
	#51	IMC-1121B	45	
	#52	1121B	45	
	#53	{OR #47-#52}	655	
	#54	#19 OR #26 OR #46	17245	
	#55	#54 AND #53	250	
	<b>TOTAL</b>			<b>953</b>

Fonte: Elaboração própria.

### Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade) foi realizada por um avaliador. Foi utilizado o web aplicativo Rayyan® para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação (50). A extração dos dados foi realizada por um único avaliador por meio de uma planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Inicialmente foi realizada a leitura de todas as revisões sistemáticas que atenderam aos critérios de elegibilidade. Três revisões foram identificadas e avaliadas quanto à qualidade metodológica. Optou-se pela atualização da revisão sistemática publicada por Cheng e colaboradores (2019) devido a melhor qualidade metodológica e disponibilidade de estratégia de busca reproduzível.

Os ensaios clínicos incluídos por Cheng e colaboradores (2019) e aqueles identificados durante a atualização da busca nas bases de dados foram lidos na íntegra para análise da elegibilidade, dos resultados dos desfechos priorizados neste PTC e avaliação do risco de viés.

### Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: número no *ClinicalTrials.gov* (NCT); acrônimo de identificação; fase do ECR; alternativas comparadas e suas respectivas posologias; desfechos reportados.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, idade, sexo, ECOG.

iii) Desfechos e resultados: Para desfechos contínuos foram obtidas as diferenças de média, desvio-padrão (DP), e número de participantes; e para desfechos dicotômicos foram extraídos o número de pacientes com evento e as medidas de hazard ratio (HR), risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) descritas nos estudos.

### Análise do risco de viés e qualidade metodológica

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada com a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2) (28), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. Foram reportadas as falhas críticas identificadas em cada revisão.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0)(51) para cada desfecho primário (SLP e SG) e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés.



## Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos foram elaboradas para avaliação da homogeneidade entre os estudos, realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos).

Para síntese dos dados, meta-análises em rede foram conduzidas após esta avaliação de homogeneidade. Os resultados foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas e população.

As meta-análises em rede foram conduzidas no web aplicativo NMAstudio (52), considerando a abordagem frequentista. Os desfechos binários de sobrevida (HR: *hazard ratio*) foram sumarizados e transformados em estimativa de efeito e respectivo erro-padrão, enquanto desfechos binários de taxa de resposta objetiva e eventos adversos foram sumarizados em número de pacientes em relação à população do estudo. Os resultados foram expressos segundo HR para desfechos de sobrevida, risco relativo (RR) para taxa de resposta objetiva e eventos adversos, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%.

O ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel foi considerado como a intervenção de interesse e as análises reportadas em relação a este tratamento. Quando disponível mais de um estudo com a intervenção de interesse, as meta-análises diretas foram conduzidas no software RevMan (53).

A fim de permitir a conectividade da rede, os estudos que associaram placebo a um tratamento ativo foram identificados somente pelo comparador ativo na meta-análise em rede.

## Avaliação da qualidade da evidência

A certeza geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta CINeMA (*Confidence in Network meta-analysis*) para resultados provenientes de meta-análises em rede (54).

Os desfechos primários foram considerados críticos para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

## APÊNDICE 2 – Características e qualidade das revisões sistemáticas

Quadro A 2. Características das revisões sistemáticas avaliadas.

Estudo	Características gerais da população	Alternativas comparadas	Desfechos avaliados	Número de ECR (número de participantes)
Cheng, 2019	Câncer gástrico avançado, recorrente ou metastático, incluindo câncer na JGE	Quimioterapia citotóxica Terapia alvo Ramacicumabe + paclitaxel Placebo	SG SLP Taxa de resposta objetiva EA	36 (8436)
Kim, 2021	Câncer gástrico ou na JGE avançado	Quimioterapia imunoterapia terapia antiangiogênica melhor cuidado de suporte	SG SLP	20 (6961)
Zhu, 2017	Câncer gástrico avançado	Tratamentos sistêmicos Melhor cuidado de suporte	SG	8 (2439)

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** ECR: ensaios clínicos randomizados; EA: eventos adversos; JGE: junção gastroesofágica; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global

Quadro A 3. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas.

Autor ano	Itens do AMSTAR-2																Número de falhas críticas
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Cheng, 2019	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	1
Kim, 2021	S	N	N	PS	S	S	N	PS	S	N	S	N	N	S	S	S	3
Zhu, 2017	S	N	N	PS	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	N	S	3

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** \*Domínios críticos. S=sim; N=não; P=parcialmente sim. Item 1: Pergunta e inclusão; Item 2: Protocolo; Item 3: Desenho de Estudo; Item 4: Pesquisa abrangente; Item 5: Seleção dos estudos; Item 7: Justificativa dos estudos excluídos; Item 8: Detalhes dos estudos incluídos; Item 9: Risco de viés; Item 10: Fontes de financiamento; Item 11: Métodos estatísticos; Item 12: Risco de viés na meta-análise; Item 13: Risco de viés em estudos individuais; Item 14: Explicação da heterogeneidade; Item 15: Viés de publicação; Item 16: Conflito de interesse.

## APÊNDICE 3 – Estratégia de busca para atualização da revisão sistemática

Quadro A 4. Estratégia de busca para atualização da revisão sistemática de Cheng e colaboradores (2019).

Bases de dados	Estratégia	Registros
Pubmed	<p>#1 (((gastric) OR stomach) OR esophagogastric) OR oesophagogastric) OR gastroesophageal (486.954)</p> <p>#2 (((cancer) OR malignancy) OR tumor) OR neoplasm) OR adenocarcinoma (5.630.155)</p> <p>#3 (randomized) OR randomised (1.481.850)</p> <p>#4 (((second-line) OR third-line) OR refractory) OR previously treated (523.684)</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 (557)</p> <p>Filtered: publication date from Jan 2018 to Sep 2023 (225)</p>	225
EMBASE	<p>#1 gastric OR stomach OR esophagogastric OR oesophagogastric OR gastroesophageal (769.113)</p> <p>#2 cancer OR malignancy OR tumor OR neoplasm OR adenocarcinoma (7.852.045)</p> <p>#3 randomized OR randomised (1.482.387)</p> <p>#4 'second line' OR 'third line' OR refractory OR (previously AND treated) (534.245)</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 (1.150)</p> <p>#6 #5 AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	288
Cochrane Library	<p>#1 (gastric) OR (stomach) OR (esophagogastric) OR (oesophagogastric) OR (gastroesophageal) (44097)</p> <p>#2 (cancer) OR (malignancy) OR (tumor) OR (neoplasm) OR (adenocarcinoma) (256121)</p> <p>#3 (randomized) OR (randomised) (1194962)</p> <p>#4 (second-line) OR (third-line) OR (refractory) OR (previously treated) 50.419</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 (983)</p> <p>with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to Sep 2023 (616)</p>	138 Cochrane Reviews
Web of Science	<p>#1 (((TS=(gastric)) OR TS=(stomach)) OR TS=(esophagogastric)) OR TS=(oesophagogastric)) OR TS=(gastroesophageal) (441.649)</p> <p>#2 (((TS=(cancer)) OR TS=(malignancy)) OR TS=(tumor)) OR TS=(neoplasm)) OR TS=(adenocarcinoma) (4.393.166)</p> <p>#3 (TS=(randomized)) OR TS=(randomised) (1.050.304)</p>	235

	<p>#4 (((TS=(second-line)) OR TS=(third-line)) OR TS=(refractory)) OR TS=(previously treated) (361.572)</p> <p>#5 #4 AND #3 AND #2 AND #1 (626)</p> <p>Filtered: publication date 01/01/2018 a 01/09/2023 (235)</p>	
<b>TOTAL</b>		<b>886</b>

Relatório preliminar

## APÊNDICE 4 – Seleção dos estudos para atualização da revisão sistemática

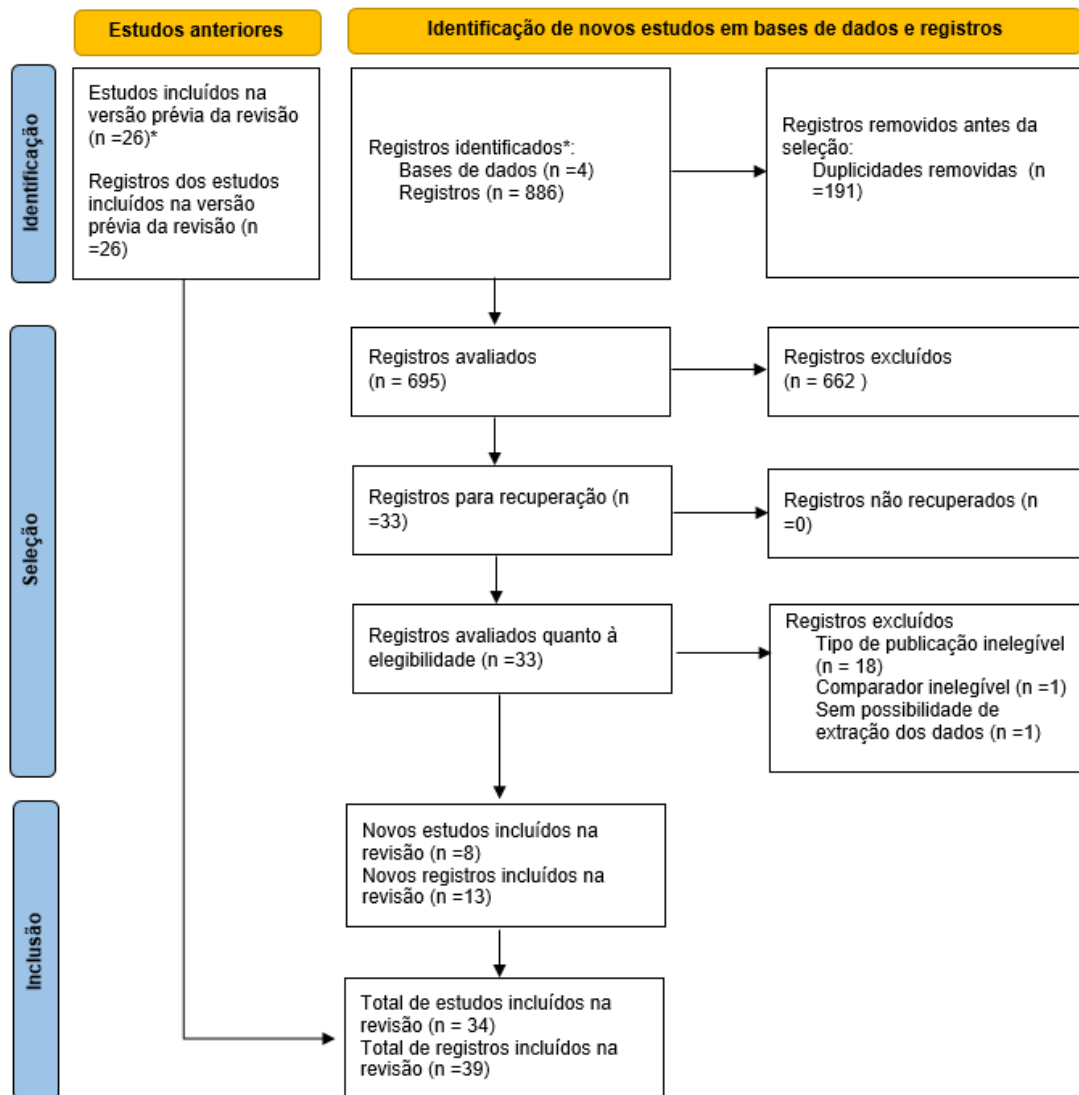


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

**Fonte:** Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>.

**Legenda:** \*Foram considerados somente os estudos que envolveram participantes em tratamento de segunda linha, conforme os critérios de elegibilidade deste PTC

## APÊNDICE 5 – Características dos estudos e participantes

Quadro A 5. Características dos estudos incluídos.

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delimitação do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
Shitara, 2018(55) Van Cutsem, 2021 (56)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	30 países	Merck Sharp & Dohme	Pembrolizumabe 200 mg EV, D1, a cada 3 semanas	Primários: SG SLP Secundários: Taxa de resposta objetiva Duração da resposta EA Qualidade de vida
NCT02370498/ Keynote-061				Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas	
Kang, 2018 (57)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	Coreia do Sul	Daehwa Pharmaceutical	DHP107 (paclitaxel oral) 200 mg/m <sup>2</sup> VO, 2x dia, D1, D8, D15, a cada 4 semanas	Primários: SLP Secundários: SG Taxa de resposta objetiva EA
NCT01839773/ Dream				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas	
Bang, 2017 (58)	ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico	4 países asiáticos	Astra Zeneca	Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas; Olaparibe: 100 mg VO, 2x ao dia, D1 até D28, a cada 4 semanas	Primários: SG Secundários: SLP Taxa de resposta objetiva Qualidade de vida EA
NCT01924533 Gold				Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas; Placebo: 100 mg oral, 2x ao dia, D1 até D28, a cada 4 semanas	

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delineamento do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
Shitara, 2017(59)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	Japão	Taiho Pharmaceutical	Nab-paclitaxel-q3w 260 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas	Primários: SG Secundários: SLP Taxa de resposta objetiva Tempo até falha do tratamento Controle da doença Duração da resposta Qualidade de vida EA
JapicCTI-132059/ ABSOLUTE				Nab-paclitaxel-qw 100 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas	
				Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas	
Lee, 2017 (60)	ECR fase II, aberto, multicêntrico	Coreia do Sul	Research Institute and Hospital, National Cancer Center	Docetaxel: 60 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas; S-1: 30 mg/m <sup>2</sup> VO, 2x ao dia, D1 até D14, a cada 3 semanas	Primários: Taxa de resposta objetiva Secundários: SLP SG Qualidade de vida EA
NCT00980603				Docetaxel: 60 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas; Cisplatina: 60 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas	
				Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas	
Al-Batran, 2017 (61) Lorenzen, 2020 (62)	ECR fase III, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	Coreia do Sul	Institute of Clinical Cancer Research at Northwest Hospital; Novartis Pharma	Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas; Everolimo: 10 mg VO, D1 até D28, a cada 4 semanas	Primários: SG Secundários: SLP Taxa de resposta objetiva EA
NCT01248403/ RADPAC				Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas; Placebo: VO, D1 até D28, a cada 4 semanas	
Moehler, 2016 (63)	ECR fase II, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	Alemanha	Mainz University; German Federal Ministry of Education e Pfizer	Irinotecano 180mg/m <sup>2</sup> EV 5-FU 400mg/m <sup>2</sup> em bolus Ácido folínico 400mg/m <sup>2</sup> EV 5-FU 2000mg/m <sup>2</sup> em 46h D1 e D15 a cada 6 semanas; Sunitinibe: 25 mg VO, D1 até D28, a cada 6 semanas	Primários: SLP Secundários: SG Taxa de resposta objetiva EA

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delineamento do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
NCT01020630/ SUN-CASE				Irinotecano 180 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, seguido de 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> EV, e 46 h leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> , mais 5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> EV, a cada 2 semanas; Placebo: VO	
Pavlakis, 2016(64) Martin, 2018 (65)	ECR fase II, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	Australia, Nova Zelândia, Coreia do Sul, Canadá	Bayer HealthCare Pharmaceuticals	Regorafenibe 160 mg VO, D1 até D21, a cada 4 semanas	Primários: SLP Secundários: Taxa de resposta objetiva SG EA Qualidade de vida
ANZCT - R12612000239864 INTEGRATE				Placebo VO, D1 até D21, a cada 4 semanas	
Nakanishi, 2016(66)	ECR fase II, prospectivo, multicêntrico	Japão	NA	Paclitaxel: 50 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, a cada 3 semanas; S-1: 80 mg/m <sup>2</sup> oral, D1 até D14, a cada 3 semanas	Primários: SLP Secundários: Taxa de resposta objetiva SG Tempo até a falha do tratamento EA
CCOG0701				Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas	
Bang, 2015 (67)	ECR fase II, prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	Coreia do Sul	Astra Zeneca	Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, 15, a cada 4 semanas; Olaparibe: 100 mg VO, 2x ao dia, D1 até D28, a cada 4 semanas	Primários: SLP Secundários: Taxa de resposta objetiva SG EA
NCT01063517				Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, 15, a cada 4 semanas Placebo VO 2x dia	
Tanabe, 2015(68)	ECR fase II/III, aberto, multicêntrico	Japão	Japan Clinical Cancer Research Organization	Irinotecano: 150 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas; S-1: 40-60 mg/m <sup>2</sup> VO, 2x ao dia, D1 até D14, a cada 3 semanas	Primários: SG Secundários: SLP
NCT00639327/ JACCROGC-05				Irinotecano: 150 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 2 semanas	



Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delineamento do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
					Taxa de resposta EA
Kim, 2015 (69)	ECR fase II	Coreia do Sul	NR	Docetaxel 36 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, a cada 3 semanas	Primários: Taxa de resposta objetiva Secundários: SLP SG EA
NR				Docetaxel: 36 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, a cada 3 semanas; Oxaliplatina: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas	
Nishikawa, 2015a(70)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	Japão	Epidemiological & Clinical Research Information Network (ECRIN)	Irinotecano: 60 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 2 semanas; Cisplatina: 30 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 2 semanas	Primários: SG Secundários: SLP Tempo até falha do tratamento
UMIN000002571/TRICS				Irinotecano 150 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 2 semanas	
Nishikawa, 2015b(71) Kawase, 2021 (72)	ECR fase II, aberto, multicêntrico	Japão	NR	Irinotecano 150 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 2 semanas	Primários: SG Secundários: SLP Taxa de resposta objetiva EA
UMIN000000677/OGSG0701				Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas	
				Irinotecano: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D15, a cada 5 semanas; S-1: 80 mg/m <sup>2</sup> oral, D1 até D21, a cada 5 semanas	
				Paclitaxel: 50 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, a cada 3 semanas; S-1: 80 mg/m <sup>2</sup> oral, D1 até D14, a cada 3 semanas	
Satoh, 2015 (73)	ECR fase II, aberto, multicêntrico	Japão, Coreia do Sul	NR	Irinotecano: 150 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 2 semanas; Nimotuzumabe: 400 mg EV, D1 semanalmente	Primários: SLP Secundários: SG Taxa de resposta objetiva EA
JapicCTI090849				Irinotecano 150 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 2 semanas	

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delineamento do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
Wilke, 2014 (31) Al-Batran, 2016 (74)	ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico	27 países	Eli Lilly and Company	Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas; Ramucirumabe: 8 mg/kg EV, D1, D15, a cada 4 semanas	Primários: SG Secundários: SLP Taxa de resposta objetiva EA Qualidade de vida
NCT01170663/ RAINBOW				Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas; Placebo: EV, D1, D15, a cada 4 semanas	
Higuchi, 2014(75)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	Japão	The Tokyo Cooperative Oncology Group	Irinotecano: 60mg/m <sup>2</sup> EV no D1 a cada 2 semanas Cisplatina:30mg/m <sup>2</sup> EV no D1 a cada 2 semanas	Primários: SLP Secundários: SG Tempo até falha do tratamento Taxa de resposta objetiva EA
UMIN00001028/ BIRIP				Irinotecano: 150mg/m <sup>2</sup> EV no D1 a cada 2 semanas	
Ford, 2014 (76)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	Reino Unido	Cancer Research UK	Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> EV no D1 a cada 3 semanas	Primários: SG Secundários: Taxa de resposta objetiva Tempo até progressão da doença EA Qualidade de vida
ISRCTN13366390/ COUGAR-02				NA	
Fuchs, 2014 (33)	ECR fase III, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	29 países	ImClone Systems.	Ramucirumabe: 8mg/Kg EV no D1 a cada 2 semanas	Primários: SG Secundários: SLP Taxa de resposta objetiva Duração da resposta Qualidade de vida EA
NCT00917384/ REGARD				Placebo: EV no D1 a cada 2 semanas	

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delineamento do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
Hironaka, 2013 (77)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	Japão	Yakult Honsha e Daiichi sankyo	Irinotecano 150mg/m <sup>2</sup> EV no D1 e D15, a cada 4 semanas	Primários: SG Secundários: SLP Taxa de resposta EA
UMIN000001252/ WJOG 4007 Trial				Paclitaxel: 80mg/m <sup>2</sup> EV no D1, D8, D15, a cada 4 semanas	
Ohtsu, 2013 (78)	ECR fase III, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	23	Novartis Pharmaceuticals	Everolimo 10mg VO uma vez ao dia	Primários: SG Secundários: SLP Taxa de resposta EA Tempo até deterioração da qualidade de vida
NCT00879333/ GRANITE-1				Placebo: VO uma vez ao dia	
Roy, 2013 (79)	ECR fase II, aberto, multicêntrico	6 países	PharmaEngine	Irinotecano lipossomal: 120mg/m <sup>2</sup> EV no D1 a cada 3 semanas	Primários: Taxa de resposta objetiva Secundários: SLP
NCT00813072/ PEPO2				Irinotecano: 300mg/m <sup>2</sup> no D1 a cada 3 semanas	
				Docetaxel: 75mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas	
Sym, 2013 (80)	ECR fase II, aberto, centro único	Coreia do Sul	NR	Irinotecano 150mg/m <sup>2</sup> EV no D1 a cada 2 semanas	Primários: Taxa de resposta objetiva Secundários: SLP SG EA
NR				Irinotecano 150mg/m <sup>2</sup> EV Ácido fólico 20mg/m <sup>2</sup> EV 5-FU 2000mg/m <sup>2</sup> EV em 48h	
Yi, 2012 (81)	ECR fase II, aberto, centro único	Coreia do Sul	SMC	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas; Sunitinibe 37,5 mg VO, 1x ao dia, continuamente	Primários: Tempo até progressão Secundários: Taxa de resposta objetiva
NCT01238055				Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas	

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delineamento do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
					Taxa de controle da doença SG EA
Kang, 2012 (82) NCT00821990	ECR fase III, aberto, multicêntrico	Coreia do Sul	Clinical Research Development Program of the Samsung Medical Center	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, a cada 3 semanas	Primário: SG Secundário: EA
Irinotecano 150 mg/m <sup>2</sup> EV, a cada 2 semanas					
Cuidado padrão					
Maruta, 2007 (83) NR	ECR fase II, aberto, multicêntrico	Japão	NR	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> EV, a cada 3 semanas	Primário: Resposta do tumor SG Secundários: Toxicidade
Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> EV, a cada 3 semanas; Doxifluridina 600 mg/body oral, 1x ao dia					
Lorenzen, 2022 (35) NCT03081143/ RAMIRIS	ECR fase II, aberto, multicêntrico	Alemanha	Eli Lilly	Irinotecano 180mg/m <sup>2</sup> 5-FU 400mg/m <sup>2</sup> em bolus Ácido folínico 400mg/m <sup>2</sup> 5-FU 2400mg/m <sup>2</sup> em 46h D1 e D15 a cada 28 dias Ramucirumabe 8mg/Kg a cada duas semanas	Primários: SG Taxa de resposta objetiva Secundários: SLP Taxa de controle da doença EA Qualidade de vida
Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> (D1, D8, D15 a cada 28 dias) Ramucirumabe 8mg/Kg a cada duas semanas					
Chung, 2022 (84) NCT03019588/ Keynote-063	ECR fase III, aberto, multicêntrico	4 países asiáticos	Merck Sharp & Dohme	Pembrolizumabe 200mg EV a cada 3 semanas	Primários: SG SLP Secundários: Taxa de resposta objetiva EA Duração da resposta
Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 em ciclos de 4 semanas					

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delineamento do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
Stockton, 2023 (85)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	EUA	National Cancer Institute	Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> EV D1, D8, D15 em ciclos de 4 semanas	Primários: SLP Secundários: SG Taxa de resposta objetiva EA
NCT01142388/ ECOG-ACRIN				Cixutumumabe 10mg/Kg EV D1, D8, D15 em ciclos de 4 semanas	
Shah, 2022 (86)	ECR fase II, aberto, multicêntrico	20 países	Sumitomo Pharma Oncology	Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> EV D1, D8, D15 em ciclos de 4 semanas	Primário: SG Secundários: SLP Taxa de resposta objetiva Taxa de controle da doença EA
NCT02178956/ BRIGHTER				Napabucasina 480mg VO duas vezes ao dia	
Lee, 2018 (87)	ECR fase III, aberto, multicêntrico	Coreia do Sul	Boryung Pharmaceutical	Irinotecano 150mg/m <sup>2</sup> a cada duas semanas	Primário: SLP Secundários: SG Taxa de resposta objetiva EA
NCT01224652/ KCSG ST10-01				Paclitaxel 70mg/m <sup>2</sup> EV D1, D8, D15 em ciclos de 4 semanas	
Yan, 2022 (88)	ECR fase II, aberto, centro único	China	Hefei Key Common Technology Research	Apatinibe 500mg/dia VO por 5 dias com 2 dias de descanso	Primário: SLP Secundários: SG Taxa de resposta objetiva Taxa de controle da doença EA
NCT03334591				Docetaxel 60mg/m <sup>2</sup> EV a cada 3 semanas	
Zhao, 2023 (89)	ECR fase II, aberto, centro único	China	Fudan University	Raltitrexede 3mg/m <sup>2</sup> EV no D1 Paclitaxel 135mg/m <sup>2</sup> EV no D1 a cada 3 semanas	Primário: SLP Secundários:

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Delineamento do estudo	Países	Financiamento	Alternativas comparadas (Dose e posologia)	Desfechos reportados
NCT02072317				Paclitaxel 135mg/m <sup>2</sup> EV no D1 a cada 3 semanas	SG Taxa de resposta objetiva EA Qualidade de vida
Xu, 2021 (36)	ECR fase III, duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico	4 países asiáticos	Eli Lilly	Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas; Ramucirumabe: 8 mg/kg EV, D1, D15, a cada 4 semanas	Primários: SLP SG Secundários: Tempo até progressão Taxa de resposta objetiva Duração da resposta Qualidade de vida
NCT02898077/ RAINBOW-Asia				Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> EV, D1, D8, D15, a cada 4 semanas; Placebo: EV, D1, D15, a cada 4 semanas	

**Fonte:** elaboração própria; **Legenda:** D: dia; ECR: ensaio clínico randomizado; EV: endovenoso; NCT: número do clinical trials; VO: via oral; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão, EA: eventos adversos; 5FU: fluorouracila.

Quadro A 6. Caracterização dos participantes incluídos.

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Tratamentos	Participantes (número)	Idade (mediana)	Sexo masculino (%)	Performance status	Metástase (%)
Shitara, 2018(90) Van Cutsem, 2021 (91)	Pembrolizumabe	296	62,5	202(68,2%)	ECOG 0-1	99%
NCT02370498/ Keynote-061	Paclitaxel	296	60	208(70,3%)		99%
Kang, 2018 (92)	Paclitaxel oral	118	59	91(77,1%)	ECOG 0-2	81,4%
NCT01839773/ Dream	Paclitaxel intravenoso	118	59	94(79,7%)		79,7%
Bang, 2017 (93)	Paclitaxel e olaparibe	263	58	174(66,2%)	ECOG 0-1	99%
NCT01924533 Gold	Paclitaxel e placebo	262	59	184(70,2%)		97,0%
Shitara, 2017(94)	Nab-paclitaxel	247	66	178(72,1%)	ECOG 0-2	98,4%
JapicCTI-132059/ ABSOLUTE	Nab-paclitaxel	246	67	178(72,4%)		97,6%
	Paclitaxel	248	65	176(71,0%)		98,0%
Lee, 2017 (95)	Docetaxel e S-1	25	55	14(56,0%)	ECOG 0-2	100,0%
NCT00980603	Docetaxel e cisplatina	24	55	20(83,3%)		100,0%
	Docetaxel	23	56	18(78,3%)		100,0%
Al-Batran, 2017 (96) Lorenzen, 2020 (97)	Paclitaxel e everolimo	150	62	110(73,3%)	ECOG 0-2	100,0%
NCT01248403/ RADPAC	Paclitaxel e placebo	150	62	121(80,7%)		100,0%
Moehler, 2016 (98)	FOLFIRI e sunitinibe	45	62	33(73,3%)	Karnofsky 90-100%; 70-80%	100%

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Tratamentos	Participantes (número)	Idade (mediana)	Sexo masculino (%)	Performance status	Metástase (%)
NCT01020630/ SUN-CASE	FOLFIRI e placebo	45	57	30(66,7%)		100%
Pavlakis, 2016(64) Martin, 2018 (65)	Regorafenibe	97	63	78(80,4%)	ECOG 0-1	100%
ANZCT -R12612000239864 INTEGRATE	Placebo	50	62	40(80,0%)		100%
Nakanishi, 2016(99)	Paclitaxel e S-1	38	64	29(76,3%)	ECOG 0-2	NR
CCOG0701	Paclitaxel	40	62	34(85,0%)		NR
Bang, 2015 (100)	Paclitaxel e olaparibe	62	63	49(79,0%)	ECOG 0-2	100%
NCT01063517	Paclitaxel	62	60,5	44(71,0%)		100%
Tanabe, 2015(101)	Irinotecano e S-1	145	67	99(68,3%)	ECOG 0-1	100%
NCT00639327/ JACCROGC-05	Irinotecano	148	66	109(73,6%)		100%
Kim, 2015 (102)	Docetaxel	27	59	24(88,9%)	ECOG 0-2	100%
NR	Docetaxel e oxaliplatina	25	67	18(72,0%)		100%
Nishikawa, 2015a(103)	Irinotecano e cisplatina	84	67	68(81,0%)	ECOG 0-1	78,6%
UMIN000002571/ TRICS	Irinotecano	84	68	63(75,0%)		84,5%
Nishikawa, 2015b(104) Kawase, 2021 (105)	Irinotecano	42	65	30(71,4%)	ECOG 0-2	100%
UMIN000000677/ OGSG0701	Paclitaxel	43	65	35(81,4%)		100%
	Irinotecano e S-1	22	67	15(68,2%)		100%



Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Tratamentos	Participantes (número)	Idade (mediana)	Sexo masculino (%)	Performance status	Metástase (%)
	Paclitaxel e S-1	20	63	12(60,0%)		100%
Satoh, 2015 (106)	Irinotecano e nimotuzumabe	40	60	33(82,5%)	ECOG 0-1	100%
JapicCTI090849	Irinotecano	43	63,5	33(76,7%)		100%
Wilke, 2014 (31) Al-Batran, 2016 (74)	Paclitaxel e ramucirumabe	330	61	229(69,4%)	ECOG 0-1	100%
NCT01170663/ RAINBOW	Paclitaxel e placebo	335	61	243(72,5%)		100%
Higuchi, 2014(107)	Irinotecano e cisplatina	64	66	49(76,6%)	ECOG 0-2	68,75%
UMIN000001028/ BIRIP	Irinotecano	63	67	55(87,3%)		63,49%
Ford, 2014 (76)	Docetaxel	84	65	69(82,1%)	ECOG 0-2	86,9%
ISRCTN13366390/ COUGAR-02		84	66	67(79,8%)		88,1%
Fuchs, 2014 (33)	Ramucirumabe	238	60	169(71,0%)	ECOG 0-1	100,0%
NCT00917384/ REGARD	Placebo	117	60	79(67,5%)		100,0%
Hironaka, 2013 (77)	Irinotecano	111	65	87(78,4%)	ECOG 0-1	100,0%
UMIN000001252/ WJOG 4007 Trial	Paclitaxel	108	64,5	84(77,8%)		100,0%
Ohtsu, 2013 (108)	Everolimo	439	62	332(75,6%)	ECOG 0-2	64,2%
NCT00879333/ GRANITE-1	Placebo	217	62	161(74,2%)		67,3%
Roy, 2013 (109)	Irinotecano lipossomal	44	56	35(79,5%)	ECOG 0-2	97,7%

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Tratamentos	Participantes (número)	Idade (mediana)	Sexo masculino (%)	Performance status	Metástase (%)
NCT00813072/ PEPO2	Irinotecano	44	62	34(77,3%)		90,9%
	Docetaxel	44	58	34(77,3%)		97,7%
Sym, 2013 (110)	Irinotecano	29	60	20(69,0%)	ECOG 0-1	65,5%
NR	Irinotecano, ácido folcino e 5-FU	30	61	14(46,7%)		56,7%
Yi, 2012 (111)	Docetaxel e sunitinibe	56	54	40(71,4%)	ECOG 0-2	83,9%
NCT01238055	Docetaxel	49	52	33(67,3%)		95,9%
Kang, 2012 (82)	Docetaxel	66	56	(NR)	ECOG 0-1	100,0%
NCT00821990	Irinotecano	60	56	(NR)		100,0%
	Cuidado padrão	69	56	44(63,8%)		100,0%
Maruta, 2007 (112)	Docetaxel	12	64,8	9(75,0%)	ECOG 0-2	NR
NR	Docetaxel e doxifluridina	12	61,3	9(75,0%)		NR
Lorenzen, 2022 (35)	FOLFIRI e ramucirumabe	72	61	47(65,3%)	ECOG 0-1	83,3%
NCT03081143/ RAMIRIS	Ramucirumabe e paclitaxel	38	58	27(71,1%)		92,1%
Chung, 2022 (113)	Pembrolizumabe	47	61	32(68,1%)	ECOG 0-1	100,0%
NCT03019588/ Keynote-063	Paclitaxel	47	61	37(78,7%)		97,9%
Stockton, 2023 (114)	Paclitaxel e cixutumumabe	44	62	NR	ECOG 0-2	100,0%

Autor, Ano (Registro/ Nome do estudo)	Tratamentos	Participantes (número)	Idade (mediana)	Sexo masculino (%)	Performance status	Metástase (%)
NCT01142388/ ECOG-ACRIN	Paclitaxel	43	62	NR		100,0%
Shah, 2022 (86)	Paclitaxel e napabucasina	357	63,1	261(73,1%)	ECOG 0-1	44,8%
NCT02178956/ BRIGHTER	Paclitaxel e placebo	357	61,7	254(71,1%)		47,6%
Lee, 2018 (115)	Irinotecano	58	59	40(69,0%)	ECOG 0-2	100,0%
NCT01224652/ KCSG ST10-01	Paclitaxel	54	58,5	38(70,4%)		100,0%
Yan, 2022 (116)	Apatinibe e docetaxel	38	NR	25(65,8%)	ECOG 0-2	100,0%
NCT03334591	Apatinibe e docetaxel	38	NR	28(73,7%)		100,0%
Zhao, 2023 (117)	Raltitrexede e paclitaxel	73	56,2	48(65,8%)	ECOG 0-2	98,6%
NCT02072317	Paclitaxel	75	53,5	46(61,3%)		98,7%
Xu, 2021 (36)	Paclitaxel e ramucirumabe	294	57	205 (69,7%)	ECOG 0-1	97%
NCT02898077/ RAINBOW-Asia	Paclitaxel e placebo	146	58	96 (65,8%)		99%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group; NCT: número no Clinical Trials; NR: não reportado.

## APÊNDICE 6 – Resultados da síntese de evidência clínica detalhados

### Sobrevida Global (SG)

A SG de ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel foi avaliada em três ECR.

Tabela A 1. Resultados de sobrevida global das comparações diretas envolvendo ramucirumabe.

Estudo	Alternativas	Sobrevida global HR (IC 95%)
Wilke, 2014 NCT01170663 RAINBOW	PACLI+RAM vs PACLI	0,807 (0,678; 0,962)
Fuchs, 2014 NCT00917384 REGARD	RAM vs PLA	0,776 (0,603; 0,998)
Lorenzen, 2022 NCT03081143 RAMIRIS	FOLFIRI+RAM vs PACLI+RAM	0,97 (0,62; 1,52)
Xu, 2021 NCT02898077 RAINBOW-Asia	PACLI+RAM vs PACLI	0,963 (0,771; 1,203)

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** FOLFIRI: fluorouracila; ácido folínico e irinotecano; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; PACLI: paclitaxel; PLA: placebo; RAM: ramucirumabe.

A fim de obter dados comparativos com outros esquemas terapêuticos foi elaborada uma meta-análise em rede. Foram necessárias duas sub-redes para obtenção dos resultados. A primeira subrede foi formada por 19 ECR com 5029 participantes e a segunda foi contempla 7 ECR e 1507 participantes (figura a seguir).

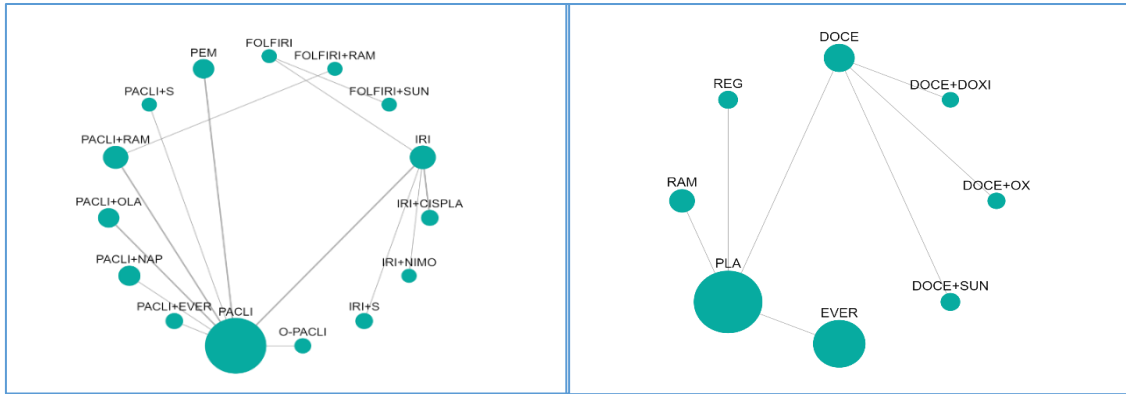


Figura A 2. Diagramas das sub-redes da meta-análise para o desfecho sobrevida global (esquerda: subrede1; direita: subrede2).

**Fonte:** elaboração própria. Nota: O tamanho do nó é proporcional ao número de participantes randomizados. **Legenda:** PEM: pembrolizumabe; PACLI+S: paclitaxel + S-1; PACLI+RAM: paclitaxel + ramucirumabe; PACLI+OLA: paclitaxel + olaparibe; PACLI+NAP: paclitaxel+napabucasina; PACLI+EVER: paclitaxel + everolimo; PACLI: paclitaxel; O-PACLI: paclitaxel oral; IRI+S: irinotecano +S-1; IRI+NIMO: irinotecano + nimotuzumabe; IRI+CISPLA: irinotecano+cisplatina; IRI: irinotecano; FOLFIRI+SUN: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico + sunitinibe; FOLFIRI+RAM: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico + ramucirumabe; FOLFIRI: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico, DOCE: docetaxel; REG: regorafenibe; RAM: ramucirumabe; PLA: placebo; EVER: everolimo; DOCE+SUN: docetaxel e sunitinibe; DOCE+OX: docetaxel e oxaliplatina; DOCE+DOXI: docetaxel e doxifluridina

Para comparar a eficácia do ramucirumabe associado a paclitaxel com os demais tratamentos, um gráfico de floresta foi elaborado considerando este tratamento como intervenção (figura abaixo). A associação de ramucirumabe e paclitaxel foi estatisticamente mais eficaz comparado ao paclitaxel e ao irinotecano em monoterapia.

Já os dados de eficácia do ramucirumabe em monoterapia comparado aos demais tratamentos estão descritos na figura abaixo. Não houve diferença estatística entre nenhum dos tratamentos avaliados.

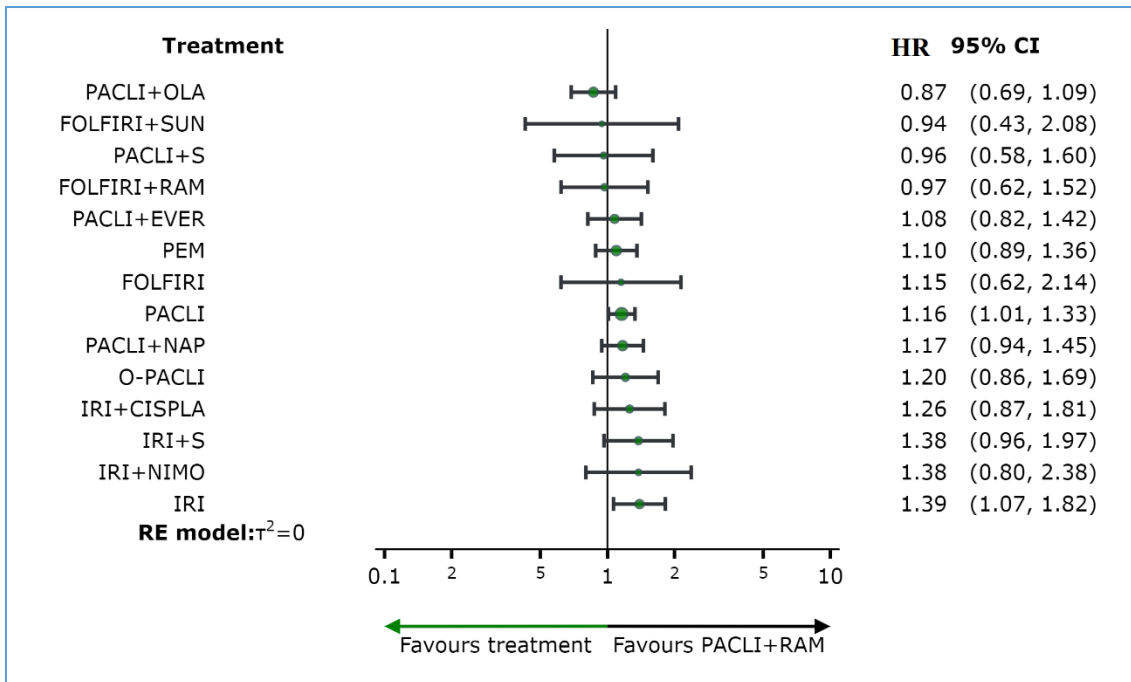


Figura A 3. Gráfico de floresta mostrando comparações com Ramucirumabe+Paclitaxel para o desfecho de sobrevida global (sub-rede 1).

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** PEM: pembrolizumabe; PACLI+S: paclitaxel + S-1; PACLI+RAM: paclitaxel + ramucirumabe; PACLI+OLA: paclitaxel + olaparibe; PACLI+NAP: paclitaxel+napabucasina; PACLI+EVER: paclitaxel + everolimo; PACLI: paclitaxel; O-PACLI: paclitaxel oral; IRI+S: irinotecano +S-1; IRI+NIMO: irinotecano + nimotuzumabe; IRI+CISPLA: irinotecano+cisplatina; IRI: irinotecano; FOLFIRI+SUN: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico + sunitinibe; FOLFIRI+RAM: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico + ramucirumabe; FOLFIRI: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico.

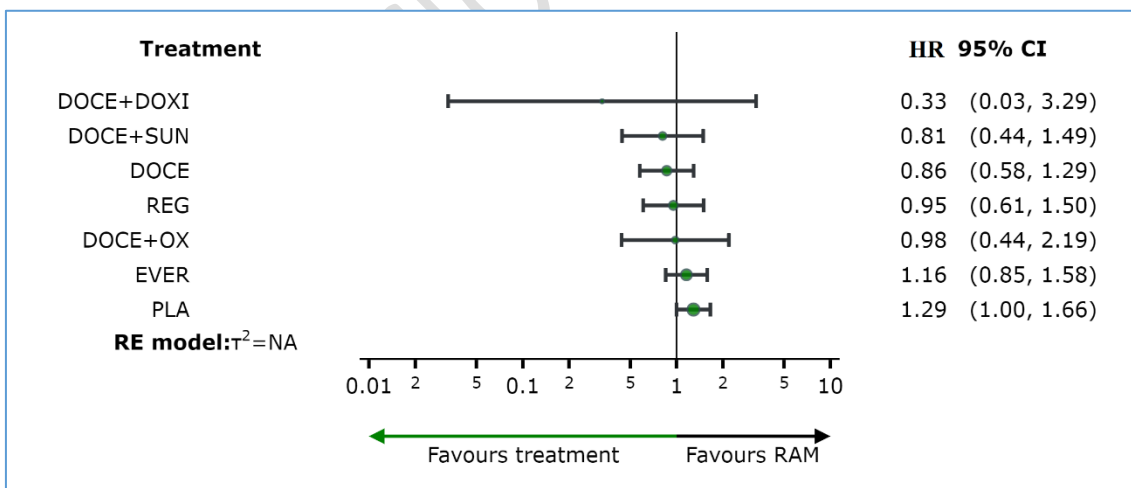


Figura A 4. Gráfico de floresta mostrando comparações com ramucirumabe para o desfecho de sobrevida global (sub-rede 2).

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** DOCE: docetaxel; REG: regorafenibe; RAM: ramucirumabe; PLA: placebo; EVER: everolimo; DOCE+SUN: docetaxel e sunitinibe; DOCE+OX: docetaxel e oxaliplatina; DOCE+DOXI: docetaxel e doxifluridina.

## Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

A SLP envolvendo ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel foi avaliada em três ensaios clínicos. Os dados estão reportados na tabela abaixo. No estudo REGARD houve benefício do ramucirumabe quando comparado a placebo (HR 0,48; IC 95% 0,38-0,62).

Tabela A 2. Resultados de sobrevida livre de progressão das comparações diretas envolvendo ramucirumabe.

Estudo	Alternativas	Sobrevida livre de progressão HR (IC 95%)
Wilke, 2014 NCT01170663 RAINBOW	PACLI+RAM vs PACLI	0,635 (0,536; 0,752)
Fuchs, 2014 NCT00917384 REGARD	RAM vs PLA	0,483 (0,376; 0,62)
Lorenzen, 2022 NCT03081143 RAMIRIS	FOLFIRI+RAM vs PACLI+RAM	0,73 (0,48; 1,11)
Xu, 2021 NCT02898077 RAINBOW-Asia	PACLI+RAM vs PACLI	0,765 (0,613; 0,955)

Fonte: Elaboração própria. Legenda: FOLFIRI: fluorouracila; ácido folínico e irinotecano; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; PACLI: paclitaxel; PLA: placebo; RAM: ramucirumabe.

A meta-análise direta da comparação de ramucirumabe e paclitaxel versus placebo e paclitaxel também mostrou benefício para o grupo que recebeu ramucirumabe (HR 0,69; IC 95% 0,57-0,82;  $I^2=42\%$ ).

Assim como ocorreu no desfecho SG, foi possível elaborar uma meta-análise em rede. Esta análise contempla 19 ECR com 5029 participantes (figura abaixo).

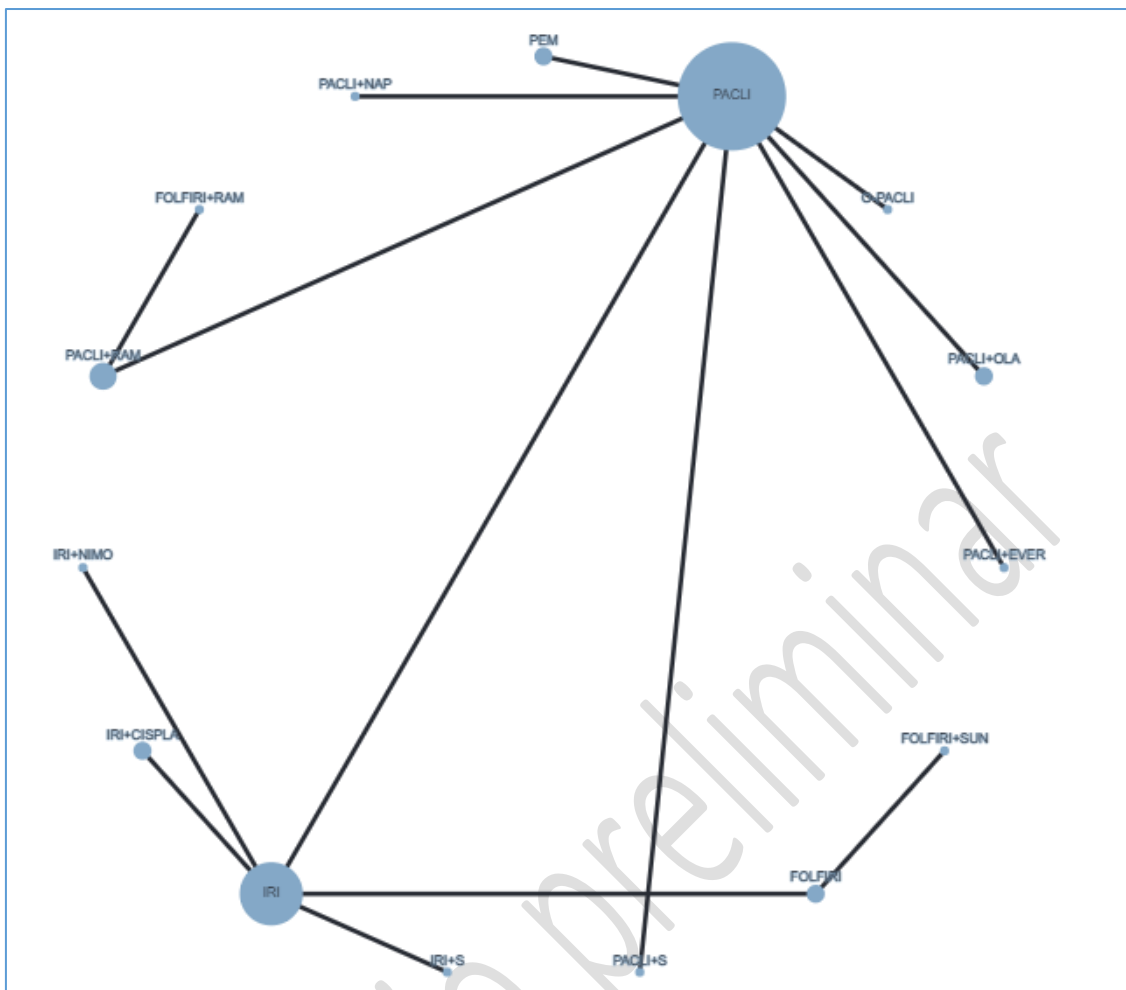


Figura A 5. Diagrama da meta-análise em rede para as comparações de tratamento para o desfecho SLP.

**Fonte:** elaboração própria. Nota: O tamanho do nó é proporcional ao número de estudos. **Legenda:** PEM: pembrolizumabe; PACLI+S: paclitaxel + S-1; PACLI+RAM: paclitaxel + ramucirumabe; PACLI+OLA: paclitaxel + olaparibe; PACLI+NAP: paclitaxel + napabucasina; PACLI+EVER: paclitaxel + everolimo; PACLI: paclitaxel; O-PACLI: paclitaxel oral; IRI+S: irinotecano + S-1; IRI+NIMO: irinotecano + nimotuzumabe; IRI+CISPLA: irinotecano + cisplatina; IRI: irinotecano; FOLFIRI+SUN: fluorouracila/irinotecano/ácido fólnico + sunitinibe; FOLFIRI+RAM: fluorouracila/irinotecano/ácido fólnico + ramucirumabe; FOLFIRI: fluorouracila/irinotecano/ácido fólnico

A tabela a seguir descreve os dados contendo apenas os comparadores de interesse para este PTC obtidos da meta-análise em rede. Houve benefício na SLP da associação de ramucirumabe e paclitaxel quando comparado a irinotecano ou paclitaxel isolados.





Já a figura a seguir descreve os resultados da rede utilizando a associação de ramucirumabe e paclitaxel como comparador. Houve benefício desta associação em relação a paclitaxel ou irinotecano em monoterapia. Quanto aos demais comparadores, não houve diferença significativa.

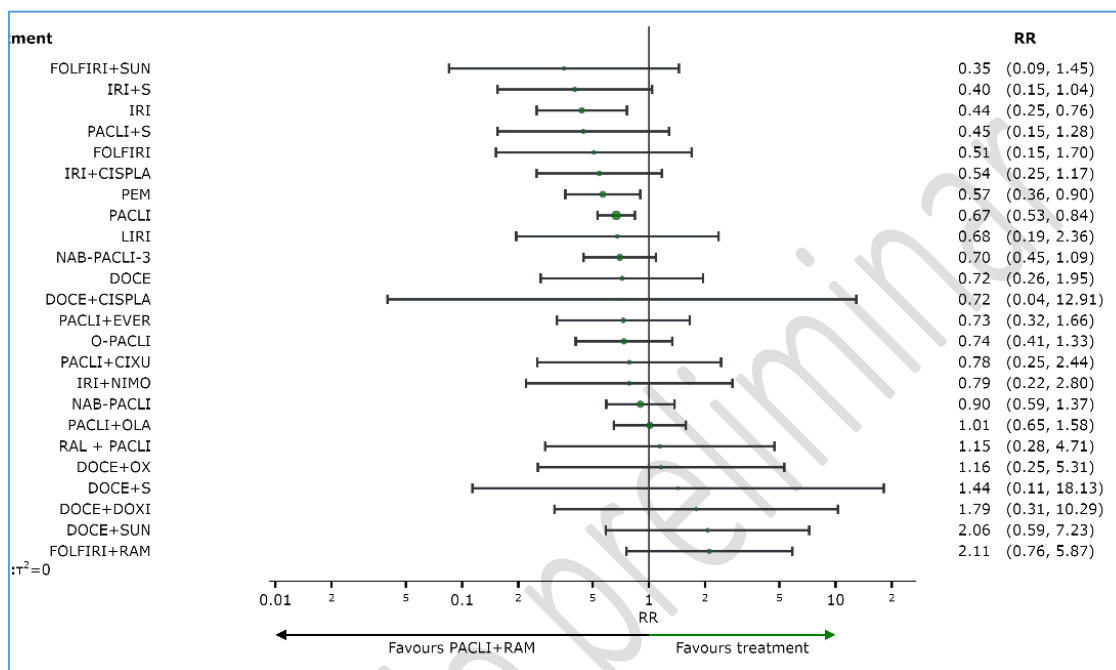


Figura A 7. Gráfico de floresta mostrando comparações com ramucirumabe e paclitaxel para a taxa de resposta objetiva.

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** PEM: pembrolizumabe; PACLI+S: paclitaxel + S-1; PACLI+RAM: paclitaxel + ramucirumabe; PACLI+OLA: paclitaxel + olaparibe; PACLI+EVER: paclitaxel + everolimo; PACLI+CIXU: paclitaxel+ cixutumumabe; PACLI: paclitaxel; O-PACLI: paclitaxel oral; NAB-PACLI-3: nab-paclitaxel a cada 3 semanas; NAB-PACLI: nab-paclitaxel semanal; LIRI: irinotecano lipossomal; IRI+S: irinotecano +S-1; IRI+NIMO: irinotecano + nimotuzumabe; IRI+CISPLA: irinotecano+cisplatina; IRI: irinotecano; FOLFIRI+SUN: fluorouracila/irinotecano/ácido fólnico + sunitinibe; FOLFIRI+RAM: fluorouracila/irinotecano/ácido fólnico + ramucirumabe; FOLFIRI: fluorouracila/irinotecano/ácido fólnico; DOCE: docetaxel; DOCE+CISPLA: docetaxel + cisplatina; DOCE+SUN: docetaxel e sunitinibe; DOCE+OX: docetaxel e oxaliplatina; DOCE+DOXI: docetaxel e doxifluridina; DOCE+S: docetaxel + S-1.

### Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)

Os estudos REGARD e RAINBOW reportaram dados de qualidade de vida dos participantes utilizando o questionário EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire*). A tabela a seguir apresenta os dados reportados para os dois estudos após 6 semanas do início do tratamento. A piora ou melhora da qualidade de vida foi considerada como uma diferença de 10 pontos entre as duas medidas.

No estudo REGARD, os autores avaliaram a qualidade de vida ao início do tratamento e após 6 semanas. Apenas 22% dos participantes que receberam placebo e

48% dos que receberam ramucirumabe completaram o questionário após 6 semanas de tratamento. Não houve diferença significativa entre os participantes que receberam placebo e ramucirumabe.

### Eventos Adversos de Grau $\geq 3$

A taxa de EA grau  $\geq 3$  para os ECR que avaliaram diretamente a intervenção de interesse estão descritas na tabela e figura abaixo.

Tabela A 4. Eventos adversos de grau  $\geq 3$  reportados nos ensaios clínicos.

Estudo	Alternativas	n pacientes com eventos	N pacientes expostos	Percentual	Valor de p <sup>a</sup>
Wilke, 2014 NCT01170663 RAINBOW	PACLI+RAM	267	327	82%	< 0,0001
	PACLI	206	329	63%	
Fuchs, 2014 NCT00917384 REGARD	RAM	134	236	57%	0,7911
	PLA	67	115	58%	
Lorenzen, 2022 NCT03081143 RAMIRIS	FOLFIRI+RAM	54	72	75%	0,4505
	PACLI+RAM	23	34	68%	
Xu, 2021 NCT02898077 RAINBOW-Asia	PACLI+RAM	NR	NR	NR	NR
	PACLI	NR	NR	NR	

Fonte: Elaboração própria. Nota: a – calculado pelos autores deste relatório. Legenda: n/N: número.

As análises diretas mostram maior ocorrência de EA grau  $\geq 3$  entre os pacientes que receberam ramucirumabe associado a paclitaxel, quando comparado a paclitaxel e placebo (RR 1,24; IC 95% 1,11-1,39;  $I^2=48\%$ ).

A fim de obter dados comparativos com outros esquemas terapêuticos foi elaborada uma meta-análise em rede. Foram necessárias duas sub-redes para obtenção dos resultados. A primeira subrede foi formada por 16 ECR com 7278 participantes e a segunda foi contempla 6 ECR e 2239 participantes (figura a seguir).



Figura A 8. Diagramas das sub-redes da meta-análise para o desfecho de eventos adversos grau 3 ou maior (esquerda: subrede1; direita: subrede2).

**Fonte:** elaboração própria. Nota: O tamanho do nó é proporcional ao número de participantes randomizados. **Legenda:** PEM: pembrolizumabe; RAL+PACLI: raltitrexede +paclitaxel; PACLI+CIXU: paclitaxel+ cixitumumabe; PACLI+RAM: paclitaxel +ramucirumabe; PACLI+OLA: paclitaxel + olaparibe; PACLI+NAP: paclitaxel+napabucasina; PACLI+EVER: paclitaxel + everolimo; PACLI: paclitaxel; O-PACLI: paclitaxel oral; IRI+NIMO: irinotecano + nimotuzumabe; IRI: irinotecano; FOLFIRI+SUN: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico + sunitinibe; FOLFIRI+RAM: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico + ramucirumabe; FOLFIRI: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico, NAB-PACLI-3: nab-paclitaxel a cada 3 semanas; NAB-PACLI: nab-paclitaxel semanal; DOCE: docetaxel; REG: regorafenibe; RAM: ramucirumabe; PLA: placebo; EVER: everolimo; DOCE+SUN: docetaxel e sunitinibe; DOCE+CISPLA: docetaxel+cisplatina

Para comparar a segurança do ramucirumabe associado a paclitaxel com os demais tratamentos, um gráfico de floresta foi elaborado considerando este tratamento como comparador (figura a seguir). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o ramucirumabe e os comparadores de interesse deste PTC.

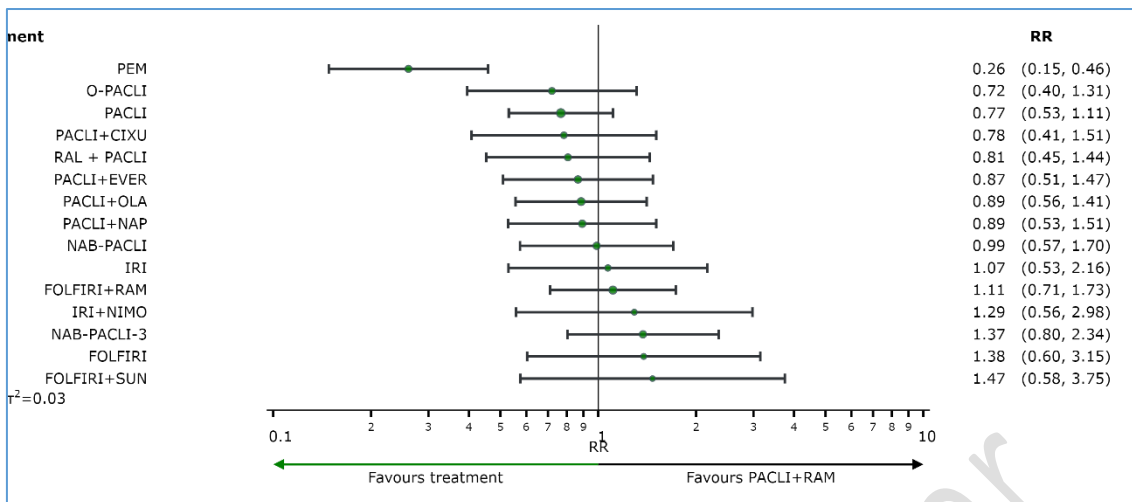


Figura A 9. Gráfico de floresta mostrando comparações com ramucirumabe e paclitaxel para os eventos adversos grau 3 ou superior.

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** PEM: pembrolizumabe; RAL+PACLI: raltitrexede +paclitaxel; PACLI+CI XU: paclitaxel+ cixitumumabe; PACLI+RAM: paclitaxel +ramucirumabe; PACLI+OLA: paclitaxel + olaparibe; PACLI+NAP: paclitaxel+napabucasina; PACLI+EVER: paclitaxel + everolimo; PACLI: paclitaxel; O-PACLI: paclitaxel oral; IRI+NIMO: irinotecano + nimotuzumabe; IRI: irinotecano; FOLFIRI+SUN: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico + sunitinibe; FOLFIRI+RAM: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico + ramucirumabe; FOLFIRI: fluorouracila/irinotecano/ácido folínico, NAB-PACLI-3: nab-paclitaxel a cada 3 semanas; NAB-PACLI: nab-paclitaxel semanal.

Já os dados de segurança do ramucirumabe em monoterapia comparado aos demais tratamentos estão descritos na figura a seguir. Os participantes que receberam ramucirumabe em monoterapia tiveram menos EA grau  $\geq 3$  que aqueles que receberam docetaxel ou docetaxel associado a cisplatina.

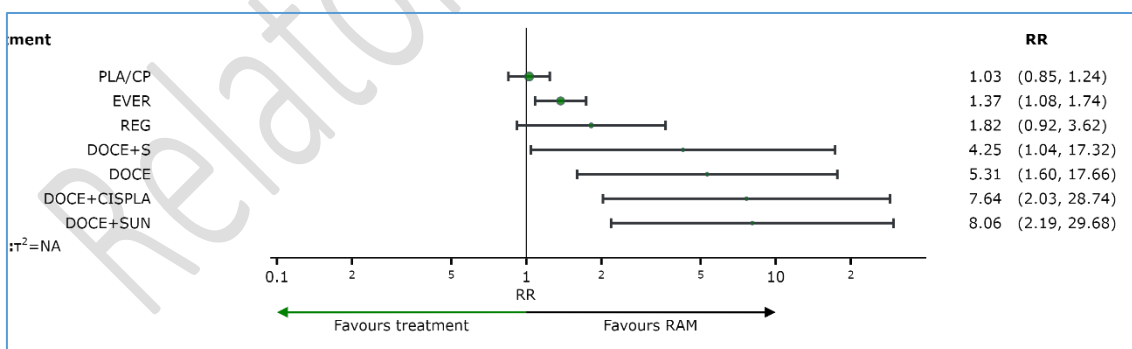


Figura A 10. Gráfico de floresta mostrando comparações com ramucirumabe em monoterapia para os eventos adversos grau 3 ou superior.

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** DOCE: docetaxel; REG: regorafenibe; RAM: ramucirumabe; PLA/CP: placebo ou cuidado padrão; EVER: everolimo; DOCE+SUN: docetaxel e sunitinibe; DOCE+CISPLA: docetaxel+cisplatina

## APÊNDICE 7 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos ECR incluídos foi realizada com a ferramenta RoB-2. Os desfechos dos desfechos primários (SLG e SG) foram avaliados por intenção de tratar, a fim de evitar a superestimação dos benefícios (figura a seguir).

De modo geral, 60% dos estudos foram classificados como “baixo risco de viés” e 40% apresentaram “algumas preocupações”.

Parte dos estudos (Kang, 2018; Lee, 2017; Moehler, 2016; Tanabe, 2015; Kim, 2015; Yi, 2012; Maruta, 2007; Chung, 2022; Shah, 2022) foram classificados como “algumas preocupações” para o primeiro domínio devido ao não descrição específica quanto a sequência de alocação ou manutenção do sigilo de alocação.

Parte dos estudos (Lee, 2017; Nakanishi, 2016; Kim, 2015; Chung, 2022; Shah, 2022; Lee, 2018) foram classificados como “algumas preocupações” para o domínio seleção do resultado reportado devido as incertezas quanto a não cumprimento de análises previamente definidas (por exemplo, interrupção precoce do estudo).

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Lorenzen, 2022	SG	●	●	●	●	●	●
Lorenzen, 2022	SLP	●	●	●	●	●	●
Chung, 2022	SG	●	●	●	●	●	●
Chung, 2022	SLP	●	●	●	●	●	●
Shah, 2022	SG	●	●	●	●	●	●
Shah, 2022	SLP	●	●	●	●	●	●
Lee, 2018	SG	●	●	●	●	●	●
Lee, 2018	SLP	●	●	●	●	●	●
Shitara, 2018	SG	●	●	●	●	●	●
Shitara, 2018	SLP	●	●	●	●	●	●
Kang, 2018	SG	●	●	●	●	●	●
Kang, 2018	SLP	●	●	●	●	●	●
Bang, 2017	SG	●	●	●	●	●	●
Bang, 2017	SLP	●	●	●	●	●	●
Shitara, 2017	SG	●	●	●	●	●	●

Shitara, 2017	SLP	●	●	●	●	●	●
Lee, 2017	SG	●	●	●	●	●	●
Lee, 2017	SLP	●	●	●	●	●	●
Lorenzen, 2020	SG	●	●	●	●	●	●
Lorenzen, 2020	SLP	●	●	●	●	●	●
Moehler, 2016	SG	●	●	●	●	●	●
Moehler, 2016	SLP	●	●	●	●	●	●
Pavlakis, 2016	SLP	●	●	●	●	●	●
Nakanishi, 2016	SG	●	●	●	●	●	●
Nakanishi, 2016	SLP	●	●	●	●	●	●
Bang, 2015	SG	●	●	●	●	●	●
Bang, 2015	SLP	●	●	●	●	●	●
Tanabe, 2015	SG	●	●	●	●	●	●
Tanabe, 2015	SLP	●	●	●	●	●	●
Kim, 2015	SG	●	●	●	●	●	●
Kim, 2015	SLP	●	●	●	●	●	●
Nishikawa, 2015a	SG	●	●	●	●	●	●
Nishikawa, 2015a	SLP	●	●	●	●	●	●
Satoh, 2015	SG	●	●	●	●	●	●
Satoh, 2015	SLP	●	●	●	●	●	●
Wilke, 2014	SG	●	●	●	●	●	●
Wilke, 2014	SLP	●	●	●	●	●	●
Higuchi, 2014	SG	●	●	●	●	●	●
Higuchi, 2014	SLP	●	●	●	●	●	●
Ford, 2014	SG	●	●	●	●	●	●
Fuchs, 2014	SG	●	●	●	●	●	●
Fuchs, 2014	SLP	●	●	●	●	●	●

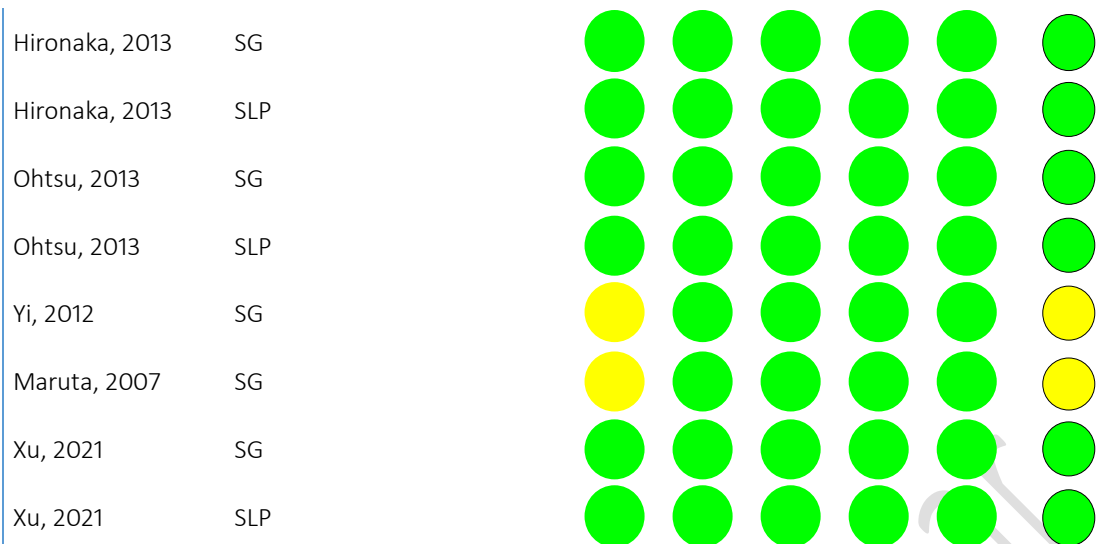


Figura A 11. Risco de viés para os desfechos primários (SLP e SG)

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos); SG: sobrevida global; sobrevida livre de progressão. Ícones: Verde:baixo risco; Amarelo: Algumas preocupações; Vermelho: alto risco.



## APÊNDICE 8 – Curvas extraídas

Ramucirumabe + paclitaxel *versus* paclitaxel + placebo (ECR RAINBOW)

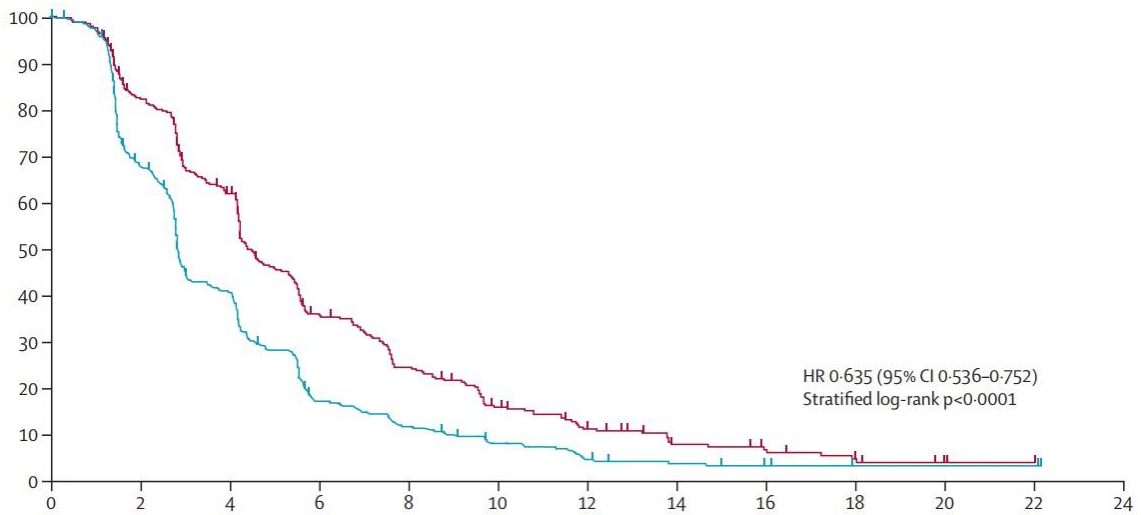


Figura A 12. Sobrevida livre de progressão.

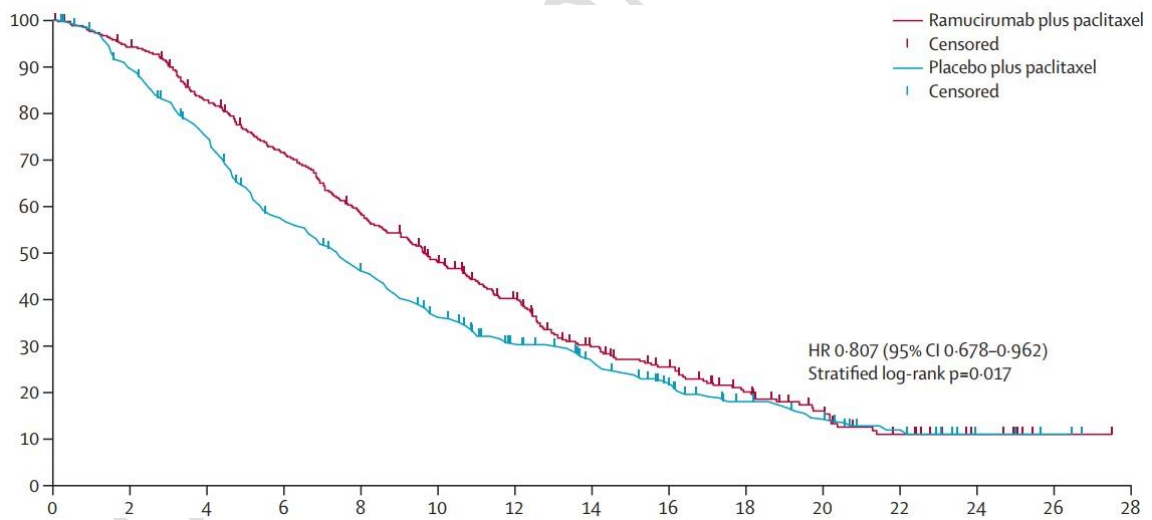


Figura A 13. Sobrevida global.

Ramucirumabe monoterapia versus placebo (ECR REGARD)

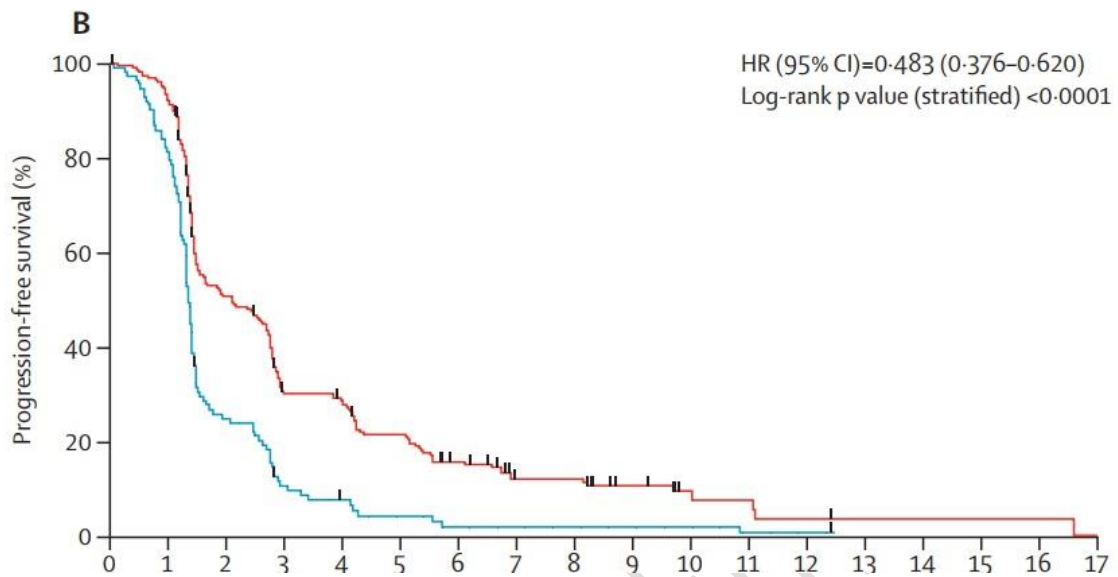


Figura A 14. Sobrevida livre de progressão.

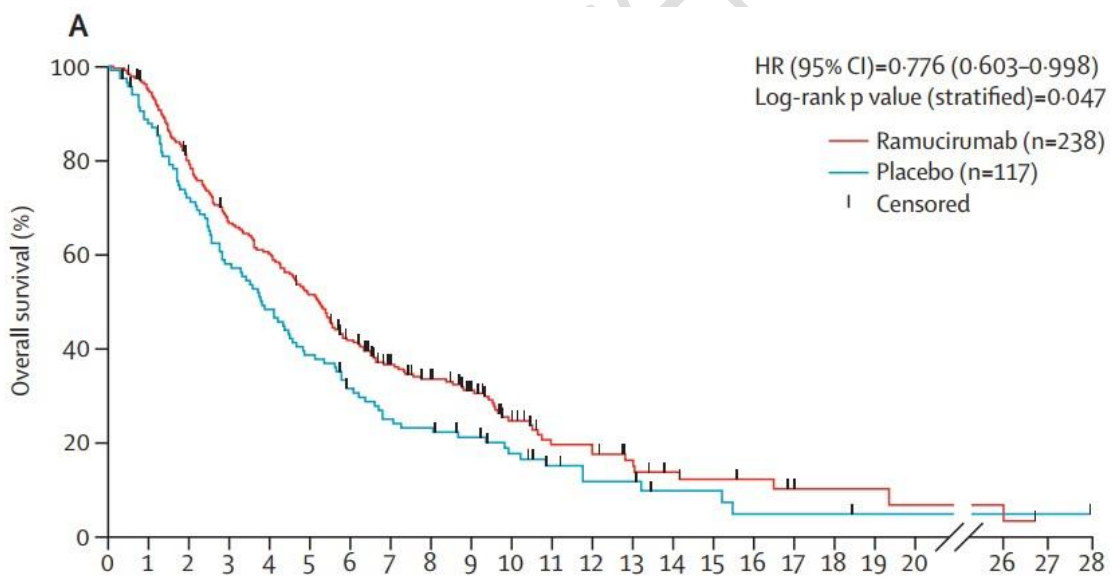


Figura A 15. Sobrevida global.

## APÊNDICE 9 - Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e curvas de extrapolação para avaliação econômica

Ramucirumabe + paclitaxel *versus* paclitaxel + placebo (ECR RAINBOW)

Tabela A 5. Parâmetros para extrapolação das curvas.

SLP - Ramucirumabe + paclitaxel						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	1,7455	1,812996	1,4687	1,4888	-	-
Escala	1,0000	0,7295	0,7785	0,4611	-	-
mu	-	-	-	-	-	1,6865
sigma	-	-	-	-	-	0,7599
Q	-	-	-	-	-	0,6305
shape	-	-	-	-	0,0681	-
rate	-	-	-	-	0,1284	-
AIC	1141,8320	1112,4280	1116,1840	1117,2850	1125,4120	1111,9450
BIC	1145,5940	1119,9520	1123,7080	1124,8090	1132,9360	1123,2310
Lambda	0,1746	0,0833	-	0,0396	-	-
Gamma	1,0000	1,3708	-	2,1688	-	-

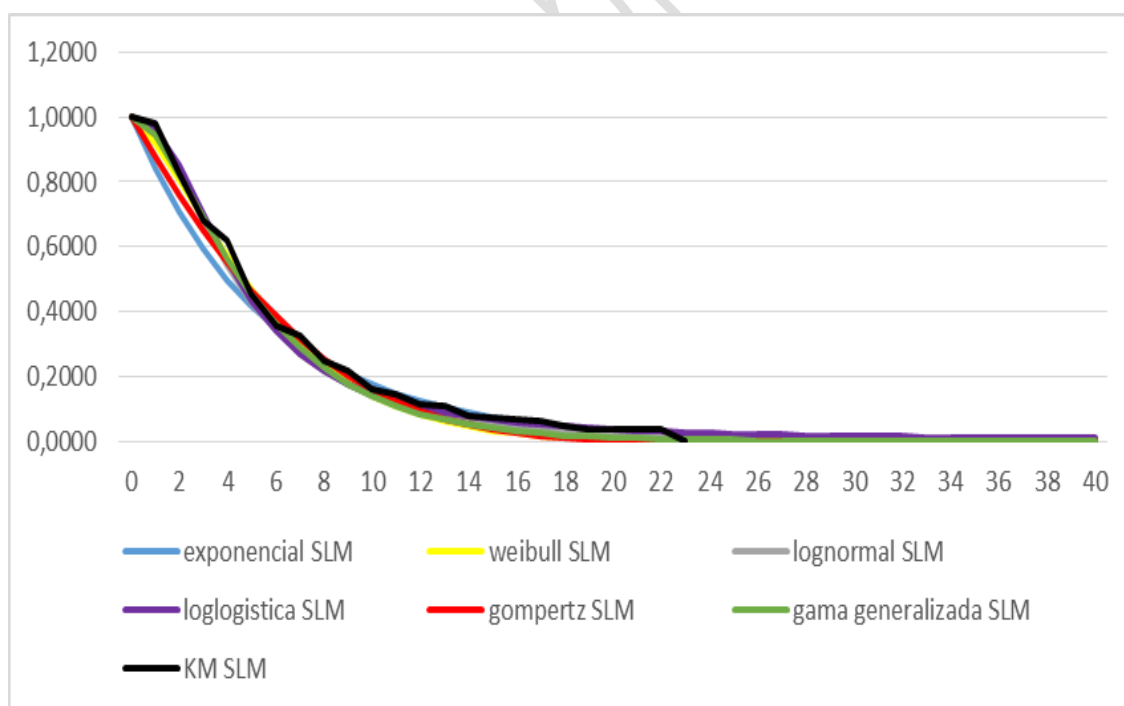


Figura A 16. Curvas de extrapolação.

Tabela A 6. Parâmetros para extrapolação das curvas.

SG Ramucirumabe + paclitaxel						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	2,505101	2,512815	2,1774	2,2056		
Escala	1,0000	0,681955	0,8522	0,4964		
mu						2,4506
sigma						0,7215
Q						0,7994
shape					0,0638	
rate					0,0505	
AIC	1408,5340	1368,4650	1378,7040	1375,2700	1380,0110	1369,7470
BIC	1412,2960	1375,9890	1386,2280	1382,7940	1387,5350	1381,0330
Lambda	0,0817	0,0251	-	0,0118	-	-
Gamma	1,0000	1,4664	-	2,0146	-	-

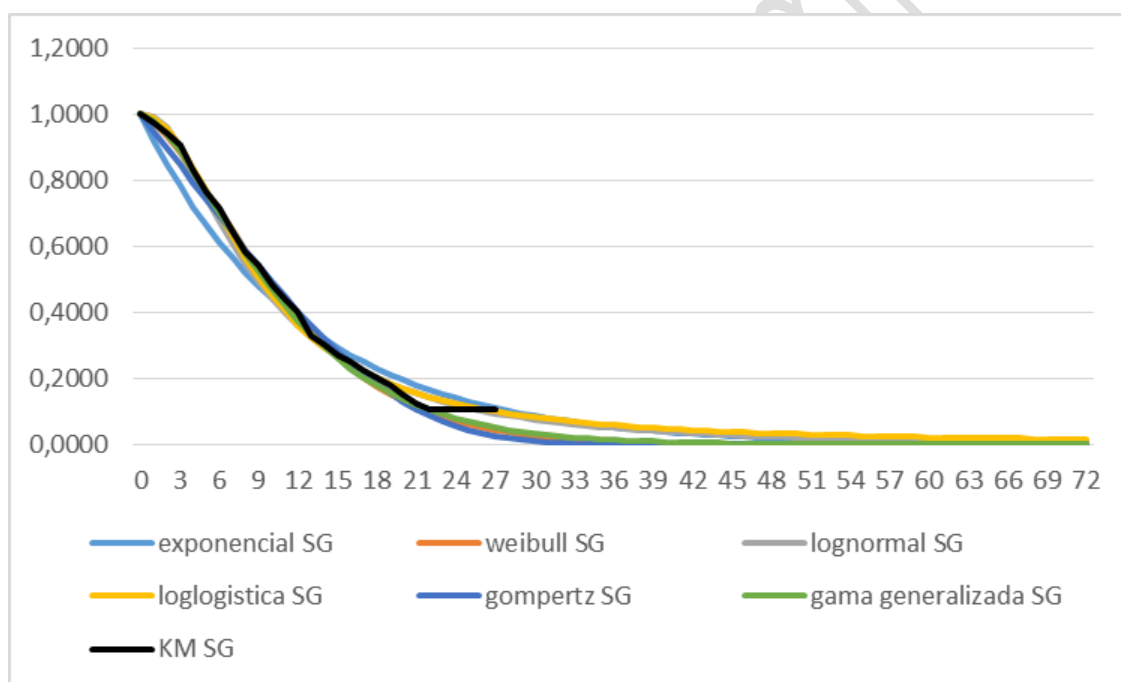


Figura A 17. Curvas de extrapolação.

Tabela A 7. Parâmetros para extrapolação das curvas.

SLP - Paclitaxel + PLA						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	1,3276	1,390077	1,0523	1,0599		
Escala	1,0000	0,823880	0,7964	0,4743		
mu						1,2141
sigma						0,8290
Q						0,4936
shape					0,0449	
rate					0,2289	
AIC	966,6403	957,7206	957,2877	960,8083	963,8521	957,0808
BIC	970,4241	965,2883	964,8554	968,3759	971,4197	968,4323
Lambda	0,2651	0,1850	-	0,1070	-	-
Gamma	1,0000	1,2138	-	2,1085	-	-

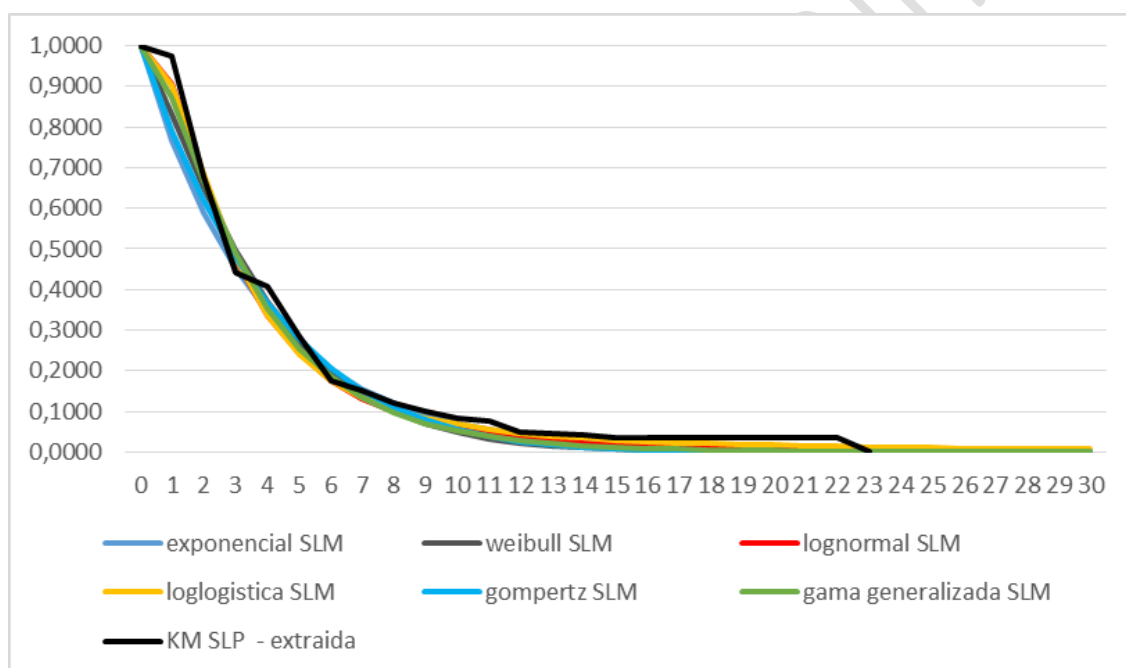


Figura A 18. Curvas de extrapolação.

Tabela A 8. Parâmetros para extrapolação das curvas.

SG - Paclitaxel + PLA						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogistica	gompertz	gama generalizada
Intercepto	2,3201	2,332925	1,9376	1,9452		
Escala	1,0000	0,836195	0,9631	0,5727		
mu						2,0317
sigma						0,9478
Q						0,2314
shape					0,0187	
rate					0,0870	
AIC	1332,0590	1324,2300	1316,8880	1315,9770	1331,6410	1318,2390
BIC	1335,8360	1331,7850	1324,4430	1323,5330	1339,1960	1329,5720
Lambda	0,0983	0,0614	-	0,0335	-	-
Gamma	1,0000	1,1959	-	1,7462	-	-

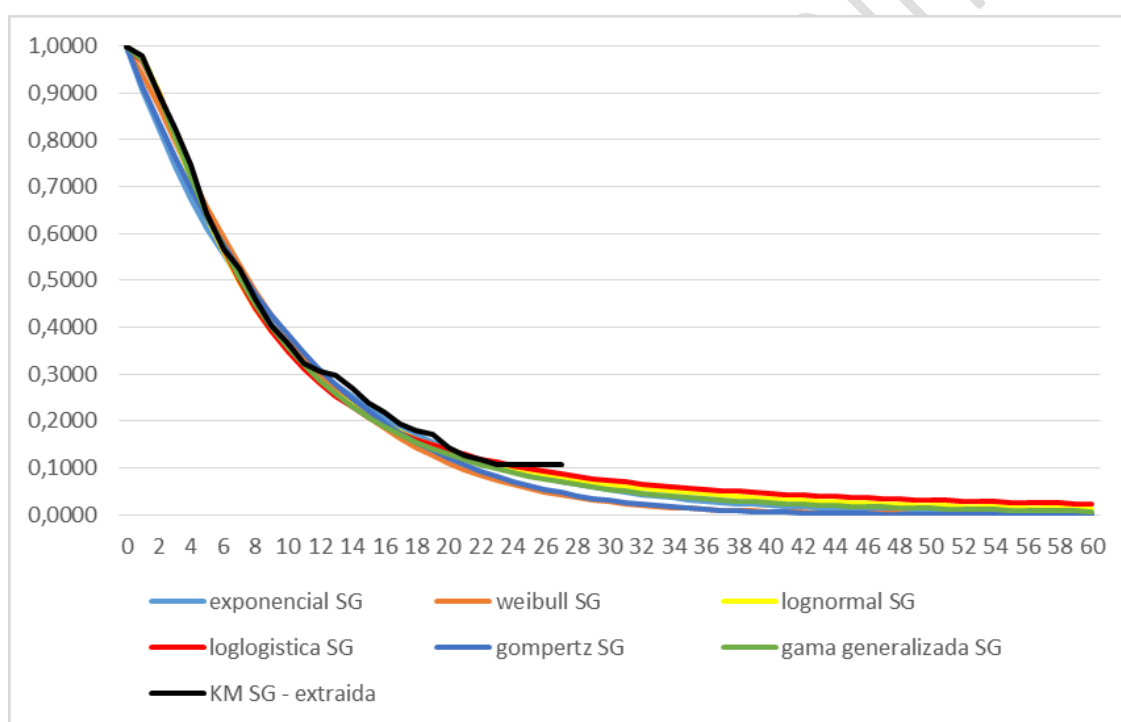


Figura A 19. Curvas de extrapolação.

## APÊNDICE 10 – Posologia, preços e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Quadro A 7. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação

Alternativa	Recomendação posológica
<b>Ramucirumabe + paclitaxel</b>	A dose recomendada de ramucirumabe é 8 mg/Kg administrada por infusão intravenosa antes de paclitaxel, durante aproximadamente 60 minutos nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. Administrar paclitaxel a 80 mg/m <sup>2</sup> por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias.
<b>Paclitaxel</b>	Administrar paclitaxel a 80 mg/m <sup>2</sup> por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias.
<b>Ramucirumabe monoterapia</b>	A dose recomendada de ramucirumabe como agente isolado é 8 mg/Kg a cada 2 semanas, administrada por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos (velocidade máxima de infusão de 25 mg/min).
<b>FOLFIRI</b>	Irinotecano 180 mg/m <sup>2</sup> ; Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> ; 5-fluorouracil 400 mg/m <sup>2</sup> ; 5-fluorouracil 2400mg/m <sup>2</sup> ; a cada duas semanas
<b>Irinotecano</b>	Irinotecano 150 mg/m <sup>2</sup> a cada duas semanas
<b>Irinotecano + cisplatina</b>	Irinotecano 150 mg/m <sup>2</sup> ; cisplatina 40mg/m <sup>2</sup> ; a cada duas semanas

Tabela A 9. Custo anual por braço de tratamento (AIO)

Alternativa	Custo anual
<b>Paclitaxel</b>	R\$ 6.165,57
<b>FOLFIRI</b>	R\$ 4.525,23
<b>Irinotecano</b>	R\$ 2.250,22
<b>Irinotecano + Cisplatina</b>	R\$ 3.323,44
<b>Ramucirumabe + Paclitaxel</b>	R\$ 265.463,02
<b>Ramucirumabe monoterapia</b>	R\$ 179.886,73

Nota: estes custos já consideram a probabilidade de progressão e óbito.

## APÊNDICE 11 – Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica

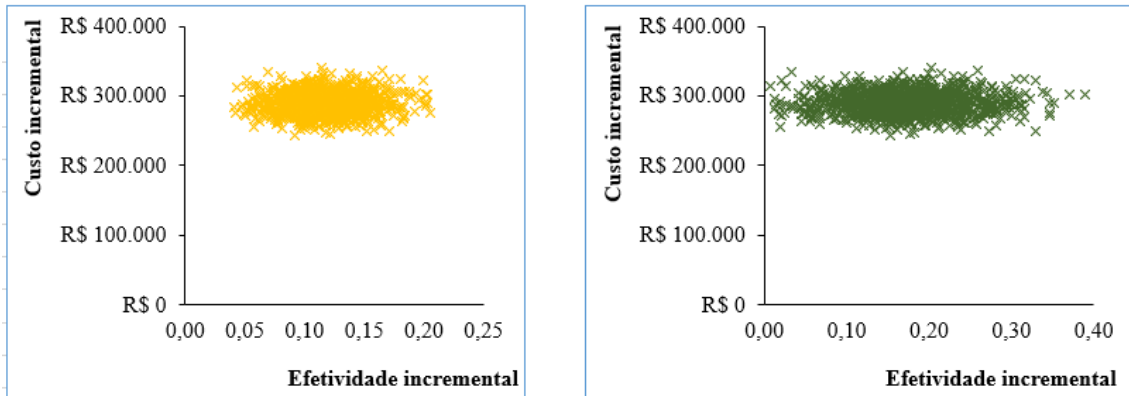


Figura A 20. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe + paclitaxel versus paclitaxel.

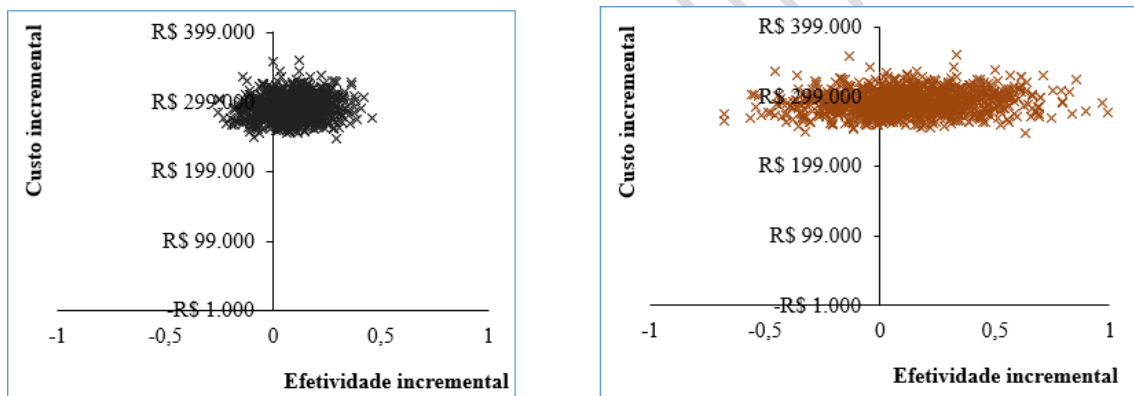


Figura A 21. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe + paclitaxel versus FOLFIRI.

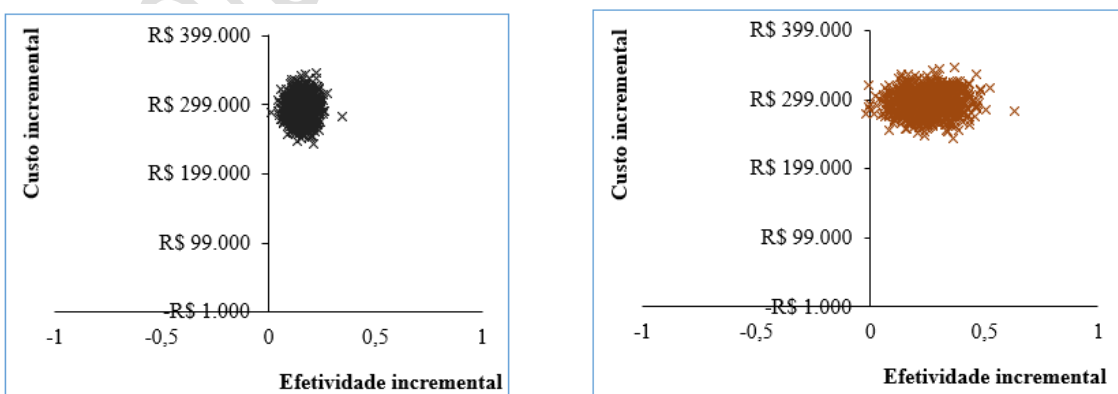


Figura A 22. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe + paclitaxel versus Irinotecano.



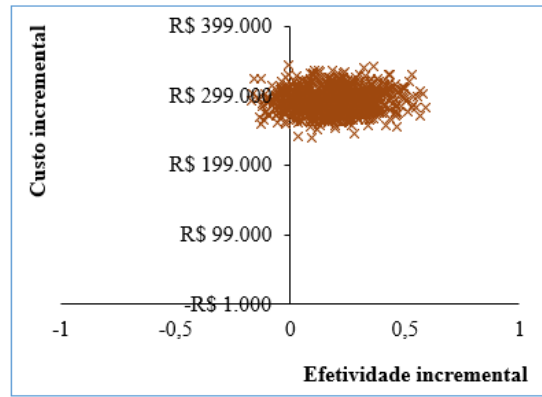
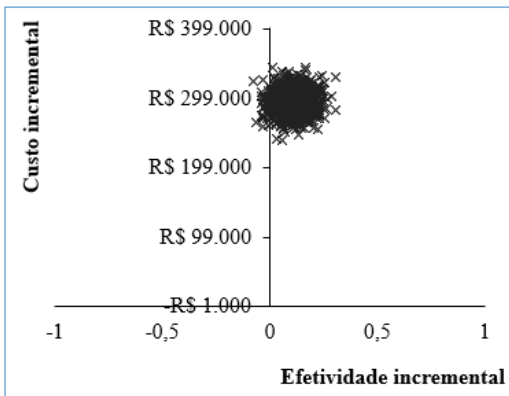


Figura A 23. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe + paclitaxel versus Irinotecano + cisplatina.

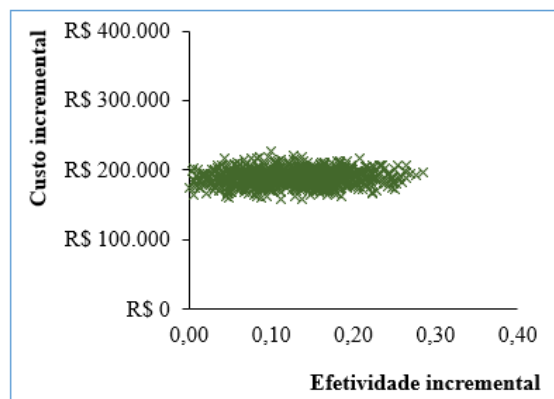
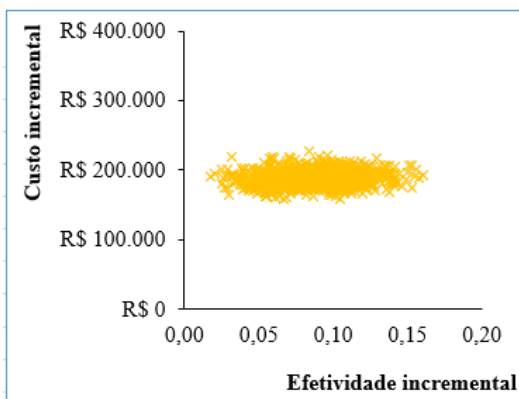


Figura A 24. Análise de sensibilidade probabilística: Ramucirumabe monoterapia versus placebo

## APÊNDICE 12 – Análises de sensibilidade (cenário considerando custo do procedimento SIGTAP)

Tabela A 10. Análises de sensibilidade (ACE cenário considerando custo do procedimento SIGTAP)

Comparação	RCEI (AVAQ)	RCEI (AV)
RAM + PAC vs PAC	R\$ 3.471.377,85	R\$ 2.693.247,01
RAM + PAC vs PAC	R\$ 3.381.606,84	R\$ 2.496.415,39
RAM + PAC vs PAC	R\$ 1.866.523,85	R\$ 1.165.589,78
RAM + PAC vs PAC	R\$ 2.690.759,03	R\$ 1.581.807,26
RAM monoterapia vs Placebo	R\$ 2.151.774,78	R\$ 1.567.348,73

Tabela A 11. Análises de sensibilidade (AIO cenário considerando custo do procedimento SIGTAP)

	Custos (R\$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
<b>Cenário referênci a</b>	R\$ 8.500.406	R\$ 8.644.977	R\$ 8.789.547	R\$ 8.934.117	R\$ 9.078.688	R\$ 43.947.735
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 61.141.699	R\$ 88.949.859	R\$ 117.653.314	R\$ 147.252.064	R\$ 177.746.109	R\$ 592.743.044
<b>Impacto incremen tal</b>	R\$ 52.641.293	R\$ 80.304.882	R\$ 108.863.767	R\$ 138.317.946	R\$ 168.667.421	R\$ 548.795.309

## APÊNDICE 13 – Patentes

### 1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 22 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: foram utilizadas as palavras chaves: ["ramucirumab"] e ["ramucirumab"] with filter(s) applied in drugs paclitaxel.
- (2) Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

### 2. Patentes

Não foram identificados documentos patentários vigentes para ambos os casos.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

## Referências bibliográficas

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 22 de nov. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 22 de nov. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 22 de nov. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 22 de nov. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 22 de nov. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 22 de nov. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 22 de nov. de 2024.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**