

NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

28/04/2021

Ramucirumabe (Cyramza®) 10 mg/mL para tratamento de adenocarcinoma gástrico (CID-10 C 16.9)

Esta nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? () Não (X) Sim

Registro MS nº 1.1260.0193.

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

- Câncer Gástrico:

- 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.

- Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (NSCLC);
- Câncer Colorretal (CRC);
- Carcinoma Hepatocelular (HCC).

Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 09/04/2021.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? (X) Não () Sim, _____

Trata-se de fabricante exclusivo: Cyramza® (ELI LILLY DO BRASIL).

Registro MS nº 1.1260.0193.

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?

(X) Não () Sim, _____

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.

() Não (X) Sim, _____

Diretriz Diagnóstica e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago
Portaria Conjunta SCTIE/SAS/MS nº 3/2018 - Publicada em 17/01/2018

I. CID 10 contemplados nesta DDT:

- C16.0 Neoplasia maligna da cárdia (esôfago e estômago, junção cardio-esofágica, gastroesofágica, orifício da cárdia);
- C16.1 Neoplasia maligna do fundo do estômago;
- C16.2 Neoplasia maligna do corpo do estômago;
- C16.3 Neoplasia maligna do antro pilórico (antro gástrico);
- C16.4 Neoplasia maligna do piloro (canal pilórico, pré-piloro);
- C16.5 Neoplasia maligna da pequena curvatura do estômago, não especificada (pequena curvatura do estômago, não classificável em C16.1-C16.4);
- C16.6 Neoplasia maligna da grande curvatura do estômago, não especificada (grande curvatura do estômago, não classificável em C16.0-C16.4);
- C16.8 Neoplasia maligna do estômago com lesão invasiva (quando não se pode definir a localização inicial); e
- C16.9 Neoplasia maligna do estômago, não especificada (câncer gástrico SOE)

II. Esquema Quimioterápico sugerido nesta DDT:

Transcrição de texto:

"4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O prognóstico do câncer de estômago varia grandemente com o estadiamento. O melhor prognóstico é associado ao câncer inicial (EC0) que, com tratamento cirúrgico, pode ser curado em até 90% dos casos avaliados em 5 anos. Por isso, o tratamento envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença.

Em relação à quimioterapia, pode ser perioperatória ou adjuvante, associada ou não à radioterapia, dependendo do estágio da neoplasia e das condições do paciente. Para os estágios IB (T2N0M0 ou T1N1M0) a IV, operável:

- Quimioterapia prévia e quimioterapia adjuvante (pré e pós-operatória) - 6 ciclos de epirrubicina, cisplatina e fluorouracila infusional (ECF);

- Quimioterapia adjuvante associada à radioterapia - pode ser considerada nos pacientes em que o exame anatomopatológico confirma tratar-se de estágio IB ou mais.

- Quimioterapia adjuvante - nenhum esquema exclusivo de quimioterapia foi definido como mais benéfico. A tolerabilidade deve ser avaliada de acordo com o estado geral do paciente, e a maioria dos esquemas envolve fluorouracila e seus similares.

Para estágio IV inoperável: a quimioterapia paliativa demonstrou ser melhor do que medidas de suporte exclusivas. Esquemas de 2 fármacos com uma fluoropirimidina (fluorouracila ou capecitabina) e fármacos derivados da platina são os recomendados. A inclusão de um terceiro fármaco neste quadro não tem benefício claro.

No caso de recidiva, a quimioterapia com medicamentos não utilizados na primeira linha em monoterapia ou em combinação para pacientes com bom performance status é indicada.

III. Procedimentos da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia do adenocarcinoma de estômago:

- Quimioterapia paliativa – adulto 03.04.02.004-4 – Quimioterapia do adenocarcinoma de estômago avançado (doença metastática ou recidivada);
- Quimioterapia prévia (neoadjuvante/citorredutora) – adulto 03.04.04.017-7;
- Quimioterapia pré-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de II até IV sem metástase (M0);
- Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto 03.04.05.025-3 – quimioterapia pós-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de IB até IV sem metástase (M0).

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

A Política Nacional de Atenção Oncológica - Portaria GM/MS nº 874/2013 determina que os estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando nas modalidades: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

Os medicamentos estão contemplados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC - ONCO (autorização de procedimentos de alta complexidade) e estes procedimentos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento, mas são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas.

CACON e UNACON podem escolher, padronizar, adquirir e fornecer os medicamentos oncológicos registrando conforme o respectivo procedimento.

Já as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.

O Ministério da Saúde optou por adquirir centralizadamente alguns medicamentos oncológicos, enviando-os às Secretarias de Estado da Saúde para posterior distribuição aos CACON e UNACON. São eles:

- 1) Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica, da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes e do Tumor do Estroma Gastrointestinal do adulto;
- 2) Dasatinibe, para controle da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL);

- 3) Nilotinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;
- 4) Trastuzumabe para a quimioterapia prévia do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial;
- 5) Rituximabe, para Linfoma não Hodgkin de grandes células B e linfoma folicular.
- 6) Dactinomicina, para tumor de Wilms, rhabdomiosarcoma, tumor de células germinativas, neoplasia trofoblástica gestacional e sarcoma de Ewing.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

(X) Não () Sim, _____

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (**) (ICMS 18%)	PMC
CYRAMZA (ELI LILLY DO BRASIL) 100 MG SOL INJ 10 ML (*)	R\$ 3.787,49	R\$ 2.972,04	NC

Listas atualizadas em 12/04/2021.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

(**) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº.3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

Considerando a prescrição de 04/03/2021, devem ser infundidos 424 mg via endovenosa, a cada 14 dias, até toxicidade ou progressão da doença. Serão necessários cinco frascos por infusão.

Se considerado o valor do preço fábrica (PF) da lista CMED o custo poderá ser de R\$ 18.937,45.

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

No Reino Unido, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) em seu guia para o tratamento de câncer gástrico avançado previamente tratado com quimioterapia não recomendou o ramucirumabe sozinho ou com paclitaxel. Os dados analisados pelo Comitê foram o do estudo RAINBOW e a conclusão foi de que a combinação ramucirumabe + paclitaxel forneceu uma extensão de vida de 2,3 meses (mediana) em sobrevida global¹ de 2,3 meses (mediana) em comparação com paclitaxel + cuidado padrão de suporte. Com base nos resultados do ensaio REGARD, a sobrevida global com ramucirumabe mais o melhor tratamento de suporte foi de 1,4 meses (mediana) em comparação com placebo mais o melhor tratamento de suporte. O Comitê concluiu que as considerações de fim de vida não poderiam ser aplicadas para ramucirumabe + paclitaxel ou como monoterapia, porque em

¹ Sobrevida global de câncer: Tempo transcorrido entre o diagnóstico de câncer e o óbito do paciente em razão desse câncer. Notas: i) É um conceito epidemiológico. ii) O câncer pode ter sido tratado ou não. Fonte: Glossário temático : controle de câncer / Ministério da Saúde. 2013.

ambos casos, o critério de extensão de vida de pelo menos 3 meses adicionais não foi atendido e que não são custo-efetivos considerando os recursos do sistema de saúde britânico NHS (*National Health Service*).

A revisão desta orientação foi prevista para ser realizada três anos após a publicação (NICE, 2016). Importante salientar que o Reino Unido possui sistema de saúde mundialmente reconhecido como modelo de eficiência e o NICE tem papel determinante neste sucesso.

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Busca de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre a eficácia do ramucirumabe no tratamento de câncer gástrico, em que já foi realizado tratamento prévio, foi conduzida por meio do PubMed em 27/04/2021.

Considerando a seleção de estudos com maior nível de evidência (revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados) em populações não específicas, podem ser citados:

- a) o estudo RAINBOW (2014):** ensaio clínico internacional, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase 3 com pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica avançada e progressão da doença em ou dentro de 4 meses após a quimioterapia de primeira linha (platina mais fluoropirimidina com ou sem antraciclina). Um total de 665 pacientes participaram, sendo que 330 foram randomizados para o grupo intervenção (ramucirumabe + paclitaxel) e 335 para o grupo controle (somente paclitaxel). O principal desfecho clínico avaliado foi a sobrevida global, que resultou em mediana de +9,6 meses [IC 95% 8,5–10,8] no grupo ramucirumabe + paclitaxel e 7,4 meses [IC 95% 6,3– 8,4], razão de risco 0,807 [IC 95% 0,678–0,962]; p = 0, 017) para o grupo somente com paclitaxel. Apesar de haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos, a diferença de sobrevida global entre os tratamentos foi de 2,2 meses a mais para o grupo com ramucirumabe. Os eventos adversos ocorreram de forma semelhante nos dois grupos. O estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT01170663. Trata-se de um ensaio clínico metodologicamente bem conduzido, com intervalo de confiança (IC) estreito e considerado nível 1B de evidência.
- b) o estudo REGARD (2014):** ensaio clínico internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3, em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica avançado e progressão da doença após quimioterapia de primeira linha contendo platina ou fluoropirimidina. Foram designados aleatoriamente (2: 1), para receber cuidado padrão + ramucirumabe (grupo intervenção com n = 238 pacientes) ou + placebo (grupo controle com n = 117 pacientes). O desfecho primário foi a sobrevida global, que teve mediana de + 5,2 meses (IQR 2,3 – 9,9) em pacientes no grupo ramucirumabe e + 3,8 meses (1,7 – 7,1) no grupo placebo (razão de risco [HR] 0,776, 95% CI 0,603-0,998; p = 0,047). Apesar de haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos, a diferença de sobrevida global entre os tratamentos foi de 1,4 meses (mediana). As taxas de hipertensão foram maiores no grupo ramucirumabe (38 [16%] vs nove [8%]), enquanto as taxas de outros eventos adversos foram principalmente semelhantes entre os grupos (223 [94%] vs

101 [88%]). Cinco (2%) mortes no grupo ramucirumabe e duas (2%) no grupo placebo foram consideradas relacionadas ao medicamento em estudo. Este estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT00917384. Trata-se de um ensaio clínico metodologicamente bem conduzido, com intervalo de confiança (IC) estreito e considerado nível 1B de evidência.

c) Yoon et al (2016): Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase 2, que avaliou 168 pacientes dos EUA com adenocarcinoma esofágico ou gástrico avançado que receberam aleatoriamente (1: 1) os tratamentos: mFOLFOX6² + ramucirumabe (grupo intervenção) ou mFOLFOX6 + placebo (grupo controle) a cada 2 semanas. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS)³, os desfechos secundários incluíram avaliação da resposta e sobrevida geral (OS). O teste não atingiu o desfecho primário de PFS [6,4 vs 6,7 meses, HR 0,98 (intervalo de confiança de 95% 0,69-1,37)] ou o desfecho secundário de sobrevida global (11,7 vs 11,5 meses). As taxas de resposta objetiva (45,2% versus 46,4%) foram semelhantes entre os braços. Os autores concluíram que a adição de ramucirumabe ao mFOLFOX6 não melhorou a PFS.

d) Cheng et al (2019): A mais recente revisão sistemática tem meta-análise em rede (comparação indireta entre tratamentos) e incluiu 36 estudos, com total de 8.436 pacientes com câncer gástrico localmente avançado inoperável, recorrente ou metastático, incluindo câncer da junção gastroesofágica e comparou o uso de ramucirumabe + paclitaxel com terapias sistêmicas citotóxicas. Para o desfecho sobrevida global foram incluídos 21 ensaios clínicos controlados randomizados que consideraram pacientes em segunda linha de tratamento, com regimes de primeira linha à base de fluoropirimidina. O regime ramucirumabe + paclitaxel (PRa) foi considerado o comparador comum para a análise mesclada em rede dos 21 estudos. Com base na classificação P-score da meta-análise da rede, os tratamentos paclitaxel + olaparibe (PO) (rede HR 95% CI: 1,00 (0,70-1,28), P-score = 0,909) foi o melhor classificado, no entanto, foi quase idêntico ao comparador comum PRa (Rede HR 1,00, P-score = 0,907).

Já para o desfecho PFS, o tratamento PRa mostrou superioridade significativa contra PO que se classificou em segundo lugar (rede HR 95% CI: 1,39 (1,10-1,76), P- pontuação = 0,701), rede com baixa heterogeneidade (I² = 0%, P = 0,626). Não foram encontrados estudos para comparação entre outros tratamentos nesta meta-análise. O estudo tem protocolo PROSPERO (CRD42018104672).

e) Zhu et al (2017): Trata-se de uma revisão sistemática com oito ensaios clínicos randomizados de fase 3 (n = 2.439 pacientes) sobre câncer gástrico avançado em segunda linha de tratamento. Os dados de sobrevida global (OS) foram o desfecho primário de interesse. A meta-análise da rede mostrou que o paclitaxel + ramucirumabe foi superior ao ramucirumabe sozinho (HR 0,51, 95% intervalo de credibilidade (CR) 0,30-0,86], paclitaxel (HR 0,81, 95% CR 0,68-0,96), docetaxel (HR 0,56, 95% CR 0,33-0,94) e irinotecano (HR 0,71, 95% CR 0,52-0,99).

As meta-análises consideraram os resultados dos três ensaios clínicos aqui relatados.

² Folfox6: Oxaliplatina: 100 mg/m² IV, 5-Fluorouracil: 400 mg/m² IV, seguido por 2.400 mg/m² IV. Leucovorin: 400 mg/m² IV a cada 2 semanas.

³ Sobrevida livre de progressão (Progression-Free Survival [PFS]) é "o tempo desde randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte" e o objetivo clínico regulatório preferido, pois, como inclui mortes, pode ser melhor relacionado com sobrevida global. Pode refletir crescimento tumoral e ser determinado antes da sobrevida global. Sua metodologia deve ser descrita no protocolo de estudo, assim como o critério de progressão tumoral a ser seguido. Fonte: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302007000600007>.

Medicina Baseada em Evidências (MBE) ou Saúde Baseada em Evidências (SBE) é considerada o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, porque considera provas científicas atuais, de boa validade interna e externa e, ferramentas da estatística, epidemiologia clínica, informática e metodologia científica para serem utilizadas na prática clínica.

O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 26/04/2021.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 314/2018 - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Adenocarcinoma de Estômago. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_DDT_Adenocarcinoma_Estomago.pdf>. Acesso em 26/04/2021.

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. 2019 Nov;143:27-45. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.08.001. Epub 2019 Aug 11. PMID: 31449984.

CYRAMZA®. Ramucirumabe. Solução para diluição injetável 10 mg/mL. Bula de medicamento. Fabricado por: Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA. Importado por: Eli Lilly do Brasil Ltda. São Paulo - SP. 2021.

FUCHS CS, TOMASEK J, YONG CJ, DUMITRU F, PASSALACQUA R, GOSWAMI C, SAFRAN H, DOS SANTOS LV, APRILE G, FERRY DR, MELICHAR B, TEHFE M, TOPUZOV E, ZALCBERG JR, CHAU I, CAMPBELL W, SIVANANDAN C, PIKIEL J, KOSHIJI M, HSU Y, LIEPA AM, GAO L, SCHWARTZ JD, TABERNEIRO J; **REGARD Trial Investigators**. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014 Jan 4;383(9911):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094768.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. Published: 27 January 2016. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378/resources/ramucirumab-for-treating-advanced-gastric->

cancer-or-gastroesophageal-junction-adenocarcinoma-previously-treated-with-chemotherapy-pdf-82602795958981>Acesso em: 26/04/2021.

WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, OH SC, BODOKY G, SHIMADA Y, HIRONAKA S, SUGIMOTO N, LIPATOV O, KIM TY, CUNNINGHAM D, ROUGIER P, KOMATSU Y, AJANI J, EMIG M, CARLESI R, FERRY D, CHANDRAWANSA K, SCHWARTZ JD, OHTSU A; **RAINBOW Study Group**. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240821.

YOON HH, BENDELL JC, BRAITEH FS, FIRDAUS I, PHILIP PA, COHN AL, LEWIS N, ANDERSON DM, ARROWSMITH E, SCHWARTZ JD, GAO L, HSU Y, XU Y, FERRY D, ALBERTS SR, WAINBERG ZA. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):2016. doi: 10.1093/annonc/mdz454. Erratum for: *Ann Oncol*. 2016 Dec;27(12):2196-2203. PMID: 31893488.

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*. 2017 Jul;20(4):646-654. doi: 10.1007/s10120-016-0656-7. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27722826.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse