

Lillyn kommentit liittyen Fimean lääkehoitojen arviointiraporttiin:
Ramusirumabi edenneen mahasyövän ja ruokatorvimahalaukkurajan adenokarsinooman hoidossa

Yleiset kommentit:

Fimean ja EUnetHTA-arviointiraporttien johtopäätökset ramusirumabin tehosta mahasyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoidossa ovat ristiriitaiset.

Oleellista on se, millä kriteereillä kliininen merkittävyys arvioidaan.

Fimean arviointiryhmässä ei ollut mukana syöpätautien erikoislääkäreitä.

Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:

Rainbow-tutkimuksen tulosten kliinisen merkittävyys arviointiraportin tiivistelmässä:

FIMEAn raportti	Myyntiluvan haltijan korjausehdotus
Fimean raportin tiivistelmä s. 4. 1. kappale rivit 4-5 Tutkimusnäyttö ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon tehosta ja turvallisuudesta perustuu vain yhteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen.	Poistetaan sana: vain Lisätään tämän lauseen eteen: Ramusirumabin käyttöaiheet perustuvat kahteen monikansalliseen, satunnaistettuun, randomoituun tutkimukseen. Lisätään yhdistelmähoitoa koskevan lauseen perään: Tutkimusnäyttö ramusirumabin tehosta monoterapiana perustuu yhteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen (Fuchs ym. 2014). Regard-tutkimuksessa ramusirumabia ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään.
Fimean raportti s.4 rivit 8-14. Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 2,2 kuukautta pidempi kuin paklitakseliryhmän potilailla (9,6 kk vs. 7,4 kk; hasardisuhde 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,68–0,96). Elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) oli ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 1,5 kuukautta pidempi kuin paklitakseliryhmän potilailla (4,4 kk vs. 2,9 kk; hasardisuhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,54–0,75). Joidenkin arvioiden mukaan tämän suuruista vaikutuksia kokonaiselossaoloaikaan ei voida pitää kliinisesti merkittävänä.	Poistetaan lause: Joidenkin arvioiden mukaan tämän suuruista vaikutuksia kokonaiselossaoloaikaan ei voida pitää kliinisesti merkittävänä. Lisätään tilalle: Elinaikadottama mahasyöpäpotilailla, joiden tauti on edennyt ensilinjan hoidon jälkeen, on alle 6 kuukautta (mediaani). Rainbow-tutkimuksessa elossaoloajan mediaaniero oli 2,3 kuukautta (valmisteyhteenveto), mitä voidaan pitää hyvänä tuloksena (EUnetHTA-raportti, s. 51)
Alaryhmäanalyysi Fimean raportti s. 4 rivit 15-18 Lisäksi alaryhmäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että hoidon vaikutus voi olla vaatimattomampi mahasyövässä kuin ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomassa. Käytettävissä olevat alaryhmäanalyysien tulokset eivät kuitenkaan mahdollista asian tarkempaa selvittämistä.	Poistetaan: s. 4 rivit 15 - 18 Lisätään tilalle: Alaryhmäanalyysin tulosten perusteella ei ole näyttöä siitä, että ramusirumabi toimisi eri tavalla tutkituissa alaryhmissä (Wilke ym. 2014).
Fimean raportti s. 4 tiivistelmän viimeinen kappale, rivit 31-36: Lisäksi hoitoon liittyy vakavia haittavaikutuksia. On mahdollista, että suurin hoidollinen hyöty on saavutettavissa ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla, ja hyöty mahasyövässä jää vähäiseksi. Tämän johtopäätöksen vahvistamiseksi tarvittaisiin yksityiskohtaista lisätietoa alaryhmäanalyysin tuloksista. Tällaista tietoa ei saatu arviointiin.	Poistetaan: On mahdollista, että suurin hoidollinen hyöty on saavutettavissa ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla, ja hyöty mahasyövässä jää vähäiseksi. Tämän johtopäätöksen vahvistamiseksi tarvittaisiin yksityiskohtaista lisätietoa alaryhmäanalyysin tuloksista. Tällaista tietoa ei saatu arviointiin.
Fimean raportti s. 7 ensimmäinen kappale (Johdanto):	Lisätään ensimmäisen kappaleen perään: Länsimaissa suhteellisen pieni määrä potilaita saa toisen linjan hoitoja. Levinnyttä mahasyöpää sairastavilla potilailla on huono ennuste. Odotettavissa oleva elossaoloaika on alle vuoden. (EUnetHTA 2015, s. 28;37).
Fimean raportti s. 8 kappale 2.1. rivit 10-11 (Millainen on levinneen mahasyövän nykyinen hoitokäytäntö?)	Poistetaan teksti: Eurooppalaisten onkologijärjestöjen suositus on laadittu vuonna 2013 eli ennen ramusirumabin tuloa markkinoille. Lisätään ESMOn (European Society for Medical Oncology) hoitosuositus vuonna 2015 suosittaa ramusirumabia joko monoterapiana tai yhdessä paklitakselin kanssa toisen linjan maha- ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon. (ESMO pocket guidelines 2015, Algorithm for management gastric cancer, s. 22). Fimean arviointiryhmällä ei ollut käytettävissä ESMO:n hoitosuosituksia arviointia tehdessään. ESMOn hoitosuositukset julkaistiin syyskuussa 2015. Lisätään ensimmäisen kappaleen perään: Seuraavat pitkälle edenneen mahasyöpä- ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman tutkimukset irinotekaanilla, dosetakselilla tai paklitakselilla ovat olleet pääasiassa avoimia, paikallisia ja pieniä potilasmääriä sisältäneitä tutkimuksia: <ul style="list-style-type: none"> • AIO (Thuss-Patience ym. 2011). • COUGAR (Ford ym. 2014). • KANG (Kang ym. 2012). • WJOG (Hironaka ym. 2013).

	Yhdelläkään edellä mainituista lääkkeistä ei ole myyntilupaa mahasyövän toisen linjan hoitoon (EUnetHTA 2015 s. 9).
<p>Alaryhmäanalyysi: Fimean raportti s. 11. kappale 3.7. rivit 5-15 (Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä) Arviointiryhmä kiinnitti erityistä huomiota tuumorin sijaintia koskevaan alaryhmäanalyysiin. Alaryhmäanalyysin tulosten perusteella ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoito pidentää mahasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselossaoloaika vain hieman enemmän kuin paklitakselin ja lumeen yhdistelmä (HR 0,90; 95 %:n LV 0,74–1,1). Sen sijaan ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla kokonaiselossaoloajassa saavutettu hyöty näyttäisi olevan suurempi (HR 0,52; 95 %:n LV 0,35–0,78). Tulokset ovat samansuuntaiset myös taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan suhteen: mahasyöpää sairastavilla potilailla hasardisuhde (ramusirumabin eduksi) on 0,69 (95 %:n LV 0,58–0,84) ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla 0,39 (95 %:n LV 0,26–0,59). Tutkimuspopulaatiosta 79 %:lla (n = 528) oli mahalaukun syöpä ja 21 %:lla (n = 137) ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma.</p>	<p>Lisätään: Rainbow-julkaisussa on esitelty erikseen taulukossa 3 alaryhmäanalyysi eri maantieteellisten aluiden mukaan. Taulukkoon on analysoitu tiedot kokonaiselossaoloajasta, etenemisvapaasta elossaoloajasta ja objektiivisesta vasteesta. Alue 1 (Eurooppa, Israel, Australia, USA) ja alue 2 (Argentiina, Brasilia, Chile, Meksiko) on eroteltu alueesta 3 potilaspopulaation samanlaisuuden ja toisaalta alueen 2 potilaspopulaation vähäisyyden vuoksi (Wilke et al. 2014, s. 1231). Parhaiten suomalaisia potilaita edustaa maantieteellinen alue 1, jossa on mukana eurooppalaisia potilaita. Kokonaiselossaolo-aikaetu alue 1 ja 2 potilailla on tutkimuksessa 2,6 kk (8,5 kk vs. 5,9 kk), Hasardisuhde 0,732, luottamusväli (95 %) 0,591 – 0,907.</p> <p>Lisätään: Taulukko 3. (suomennettu ja mukailtu; Wilke ym. 2014, sivu 1231; Table 3.)</p>
<p>Fimean raportti s. 11 viimeinen kappale: Myyntiluvan haltija kieltäytyi toimittamasta kyseistä materiaalia.</p>	<p>Poistetaan: viimeisen kappaleen rivit 2 - 8: Hyöty on kuitenkin mahdollisesti suurempi potilailla, joiden diagnoosina on ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että ne perustuvat yksittäisen tutkimuksen alaryhmä-analyysiin. Suoraviivaisia johtopäätöksiä näiden perusteella ei voida tehdä käytettävissä olevan materiaalin pohjalta. Myyntiluvan haltija kieltäytyi toimittamasta kyseistä materiaalia.</p> <p>Lisätään tilalle: Myyntiluvan haltija toimitti perustellun vastauksen koskien Fimean pyyntöä saada käyttöönsä ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden alaryhmä-analyysistä lisämateriaalia. Myyntiluvan haltijan vastaus sähköpostitse Fimealle 25.5.2015 <i>While interesting the findings are hypothesis generating as there is no biologic explanation to substantiate this observation and the study was not powered to detect differences in subgroups such as this. Lilly believes it would be inappropriate to conclude the findings are definitive and does not believe clinical or other decisions should be based on the observed differences seen in GC and GEJ.</i></p> <p>Suomennos: Hypoteesi on mielenkiintoinen mutta biologista selitystä ei ole tukemaan tätä havaintoa eikä tutkimusta ole suunniteltu todentamaan tilastollisesti eroja alaryhmien välillä. Myyntiluvan haltijan mukaan näistä havainnoista ei voi tehdä lopullista johtopäätöstä eikä hoitopäätöksiä tulisi tehdä alaryhmäanalyysiin perustuen.</p>
<p>Fimean raportti s. 12, kappale 3.8. rivit 1-38 (Pohdinta) Kokonaiselossaoloaika voidaan pitää tärkeimpänä mittarina, kun pohditaan tutkimustulosten kliinistä merkittävyyttä syöpätautien näkökulmasta. Uuden intervention tulisi parantaa kokonaiselossaoloajan mediaania vähintään 20 % aiempaan hoitoon verrattuna (eli hasardisuhteen tulisi olla alle 0,80), jotta vaikutusta voisi pitää kliinisesti merkittävänä. Ajallisesti kokonaiselossaoloajan tulisi pidentyä 2,5–6,0 kuukautta. Mikäli uudella hoidolla on aiempaa hoitoa vähemmän haittavaikutuksia, voidaan myös yllä mainittua pienempi vaikutus kokonaiselossaoloaikaan katsoa kliinisesti merkitykselliseksi. Toisaalta runsaammat haittavaikutukset ovat hyväksyttäviä, jos uusi hoito tuo olennaista lisähyötyä potilaille. (Ellis ym. 2014.)</p> <p>Ramusirumabin osalta yllä esitetyt kliinisen vaikuttavuuden kriteerit eivät täyty. Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoito pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 2,2 kuukaudella paklitakselihoitoon verrattuna, ja hasardisuhde oli 0,81. Lisäksi ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän vakavia haittoja kuin paklitakselihoitoa saaneilla potilailla (ks. luku 4). Ramusirumabi on kuitenkin toistaiseksi ainoa lääke, jolla on virallinen käyttöaihe mahasyövän toisen linjan hoidossa. Lisäksi ramusirumabi täyttää EUnetHTA:n (2015) arvion mukaan harvinaislääkkeen (orphan drug) määritelmän, koska mahasyöpää ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden yhteenlaskettu määrä Euroopassa on alle viisi henkilöä jokaista 10 000:ta asukasta kohden. Ramusirumabile (Cyramza®) on myönnetty harvinaislääkkeen status Euroopassa.</p> <p>Näyttö ramusirumabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu toistaiseksi vain yhteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen, jossa ramusirumabia verrataan aktiiviseen hoitoon (paklitakseliin).</p> <p>EUnetHTA (2015) arvioi epäsuorien vertailujen avulla irinotekaanin ja dosetakselin vaikutusta ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon verrattuna. Ramusirumabin ja paklitakselin</p>	<p>Fimea viittaa pohdinnassaan Ellisin artikkeliin (Ellis ym. 2014). Kyseisen artikkelin johdannossa on nimenomaan mainittu, että artikkelin tarkoitus ei ole luoda standardia tulosten kliinisen merkittävyyden määrittämiseksi.</p> <p>Tämä artikkeli on tehty ohjeeksi kliinisten tutkimusten suunnitteluun eikä tutkimustuloksien tulkintaan ja analysointiin. Artikkelin ei käsittele pitkälle edenneen mahasyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa, vaan keuhko-, haima-, rinta- ja kolorektaalisyöpien ensilinjan hoitojen tutkimusta.</p> <p>Poistetaan: sivulta 12 rivit 2 - 13: (Uuden intervention tulisi parantaa kokonaiselossaoloajan mediaania vähintään 20 % aiempaan hoitoon verrattuna (eli hasardisuhteen tulisi olla alle 0,80), jotta vaikutusta voisi pitää kliinisesti merkittävänä. Ajallisesti kokonaiselossaoloajan tulisi pidentyä 2,5–6,0 kuukautta. Mikäli uudella hoidolla on aiempaa hoitoa vähemmän haittavaikutuksia, voidaan myös yllä mainittua pienempää vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan katsoa kliinisesti merkitykselliseksi. Toisaalta runsaammat haittavaikutukset ovat hyväksyttäviä, jos uusi hoito tuo olennaista lisähyötyä potilaille (Ellis ym. 2014.). Ramusirumabin osalta yllä esitetyt kliinisen vaikuttavuuden kriteerit eivät täyty. Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoito pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 2,2 kuukaudella paklitakselihoitoon verrattuna, ja hasardisuhde oli 0,81. Lisäksi ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän vakavia haittoja kuin paklitakselihoitoa saaneilla potilailla (ks. luku 4).</p> <p>Lisätään: Kliinisesti merkittävän elossaoloaikaedun määrittely on haasteellista, ja asiasta käydään keskustelua. Toistaiseksi ei ole julkaistu ohjeistusta siitä, mikä olisi kliinisesti merkittävä hyväksyty elossaoloaika tai taudin etenemisvapaa elossaoloaika FIMEA-arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä. Kuten EUnetHTA-raportissa todetaan, RAINBOW-tutkimuksessa saavutettu kokonaiselossaoloaikaetu näyttäisi olevan hyvä tulos, kun kyseessä on huonoennusteinen potilasjoukko, jossa potilaiden sairaus on edennyt ensimmäisen linjan hoitojen jälkeen. Tässä potilasjoukossa odotettu keskimääräinen elossaoloaika on kuusi kuukautta. (EUnetHTA 2015, s. 51)</p> <p>Poistetaan: viimeisestä kappaleesta viimeinen lause: Asiaa harkittuaan myyntiluvan haltija kieltäytyi toimittamasta materiaalia.</p> <p>Lisätään tilalle: Myyntiluvan haltija toimitti perustellun vastauksen koskien Fimean pyyntöä saada käyttöönsä ruokatorvi-mahalaukkurajan</p>

<p>yhdistelmähoito näyttäisi pidentävän kokonaiselossaoloaika ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä enemmän kuin irinotekaani, mutta eroa dosetaksiin verrattuna ei pystytty osoittamaan. Epäsuoriin vertailuihin liittyy huomattavia epävarmuustekijöitä, joten suora vertailutieto olisi tarpeen erityisesti dosetaksiin osalta.</p> <p>RAINBOW-tutkimuksen alaryhmäanalyyseiden tulos oli pääasiassa johdonmukainen siten, että lähes kaikki alaryhmät hyötyivät ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidosta paklitakselin ja lumeen yhdistelmään verrattuna. Mahdollisesti muita ryhmiä enemmän hyötyivät potilaat, joiden diagnoosina oli ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma. Suurempi hyöty näkyi johdonmukaisesti sekä kokonaiselossaoloajassa että elossaoloajassa ennen taudin etenemistä. Lisäksi eroa ramusirumabihoidon vaikutuksissa kasvaimen sijainnin mukaan voidaan pitää kliinisesti merkittävänä. Tilastollisessa mielessä eroa ei voida suoraan osoittaa, koska tutkimusta ei ole lähtökohtaisesti mitoitettu tämän asian selvittämiseen. Myyntiluvan haltijalta pyydettiin arviointiryhmän käyttöön lisämateriaalia, joka olisi mahdollistanut asian tarkemman selvittämisen ja alaryhmäanalyyseiden selkeämmän tulkinnan. Asiaa harkittuaan myyntiluvan haltija kieltäytyi toimittamasta materiaalia.</p>	<p>adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden alaryhmäanalyyseistä lisämateriaalia. Myyntiluvan haltijan vastaus Fimealle 25.5.2015: Hypoteesi on mielenkiintoinen mutta biologista selitystä ei ole tukemaan tätä havaintoa ja tutkimusta ei oltu suunniteltu tilastollisesti todistamaan eroja alaryhmien välillä. Myyntiluvan haltijan mukaan näistä havainnoista ei voi tehdä lopullista johtopäätöstä eikä hoitopäätöksiä tulisi tehdä alaryhmäanalyyseihin perustuen.</p>
<p>Fimean raportti s. 13, kappale 4. Turvallisuus</p>	<p>Lisätään Turvallisuus-kappaleen alkuun johdannoksi ennen kappaletta 4.1. käännös EUnetHTA-raportin Conclusion osiosta s. 17, 2. kappale, rivit 7 - 12: Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidon ja plasebon ja paklitakselin yhdistelmähoidon suora vertailtu indikoi, että lähes kaikki potilaat saavat haittavaikutuksia, mutta erot ryhmien välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Eroja ei myöskään ollut hoidon keskeyttämisessä haittavaikutuksista johtuen, tai vakavien haittatapahtumien tai kuolemaan johtavien haittatapahtumien osalta. Erot potilaiden elämänlaadussa ryhmien välillä olivat pienet, mikä viittaisi siihen että ramusirumabihoidosta paklitakselin kanssa ei aiheutunut lisätaakkaa potilaille verrattuna pelkkään paklitakselihoitoon.</p>
<p>Fimean raportti s. 14, viimeinen kappale RAINBOW-tutkimuksen potilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG 0–1), joten olisi mielenkiintoista nähdä, onko haittaprofiili erilainen heterogeenisemmässä aineistossa, jossa potilailla on enemmän liitännäissairauksia. Huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, antikoagulaatiolääkityksen käyttö, tromboemboliset valtimotapahtumat ja diabeetikkojen huonosti paranevat haavat ovat varsin yleisiä ongelmia väestötasolla. Ramusirumabin käyttöön näille potilasryhmille liittyy erityisiä riskejä, joiden vuoksi hoidon aloittaminen täytyy aina arvioida potilaskohtaisesti.</p>	<p>Poistetaan: Koko kappale, koska tämän sairauden kannalta ei relevantti potilasryhmä. Käytännössä nämä potilaat eivät huonon kuntoisuuden vuoksi tule saamaan lääkettä. Asiaa käsitellään myös EUnetHTA raportin s. 16 lopussa.</p>

Taulukossa 3. on raportoitu tulokset Rainbow-tutkimuksen (ennalta määrättyissä) alaryhmissä

	Ramusirumabi + paklitakseli	Placebo + paklitakseli	Hasardisuhde, HR (95 % luottamusväli)	Ristitulosuhde, OR (95 % luottamusväli)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (OS)				
Alue 1 (n=398) ja Alue 2 (n=44)	8.5 kk (7.4-9.8)	5.9 kk (5.2-7.1)	0.732 (0.591-0.907)	
Alue 3 (n=223)	12.1 kk (10.0-13.3)	10.5 kk (7.8-14.1)	0.986 (0.727-1.337)	
Elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS)				
Alue 1 (n=398) ja Alue 2 (n=44)	4.2 kk (3.9-4.9)	2.9 kk (2.6-3.5)	0.639 (0.518-0.788)	
Alue 3 (n=223)	5.5 kk (4.2-5.7)	2.8 kk (2.8-4.1)	0.628 (0.473-0.834)	
Potilaiden osuus, jotka saavuttavat objektiivisen vasteen				
Alue 1 (n=398) ja Alue 2 (n=44)	55 (25 %)	31 (14 %)		2.087 (1.278-3.409)
Alue 3 (n=223)	37 (34 %)	23 (20 %)		2.235 (1.177-4.244)
Alue 1= Eurooppa, Israel, Australia ja USA Alue 2= Argentiina, Brasilia, Chile ja Meksiko Alue 3= Japani, Etelä-Korea, Hongkong, Singapore ja Taiwan				

LÄHTEET:

Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, ym. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1277–1280

EUnetHTA Joint Action 2 WP5 Strand A. Rapid assessment of pharmaceutical. Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma [siteerattu 23.4.2015].

[www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SA-4 RAMUCIRUMAB%20for%20the%20treatment%20of%20gastric%20cancer.pdf](http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SA-4_RAMUCIRUMAB%20for%20the%20treatment%20of%20gastric%20cancer.pdf)

European Society for Medical Oncology. ESMO pocket guidelines Upper Gastrointestinal Cancer 2015. 2015: 22

Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, ym. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86

Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, ym. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31–39

Hironaka S, Ueda S, Yasui H, ym. 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. *J Clin Oncol* 2013;31:4438–4444

Kang JH, Lee SI, Lim do H, ym. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513–1518

Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, ym. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 47: 2306-2314

Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, ym. 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;11:1224–1235