

Summary

- ISEL study did not include Japanese patients
- The improvement in survival seen in the ISEL trial did not reach statistical significance (log rank, $p=0.11$).
- However, significant differences in survival were seen in planned sub-group analyses :
 - Median survival 9.5 months in IRESSA arm and 5.5 months in placebo arm ($p=0.01$) in Oriental patients.
 - High likelihood of benefit in both smokers and never smokers.
- ISEL data are consistent with the positive benefit:risk ratio observed in previous studies in Oriental* patients.
- ISEL data are supportive of the already established, positive benefit:risk ratio in Japanese patients.
- **Further survival and secondary endpoint data, including safety data, will be available in late February**

Conclusion

- ISEL study
 - Further assessment needs to be done when the results of full analysis become available.
- Risk/benefit in Japanese population
 - has not been affected by ISEL data.
 - The Japanese Phase III study comparing IRESSA to docetaxel will definitively address this

事前指摘事項回答

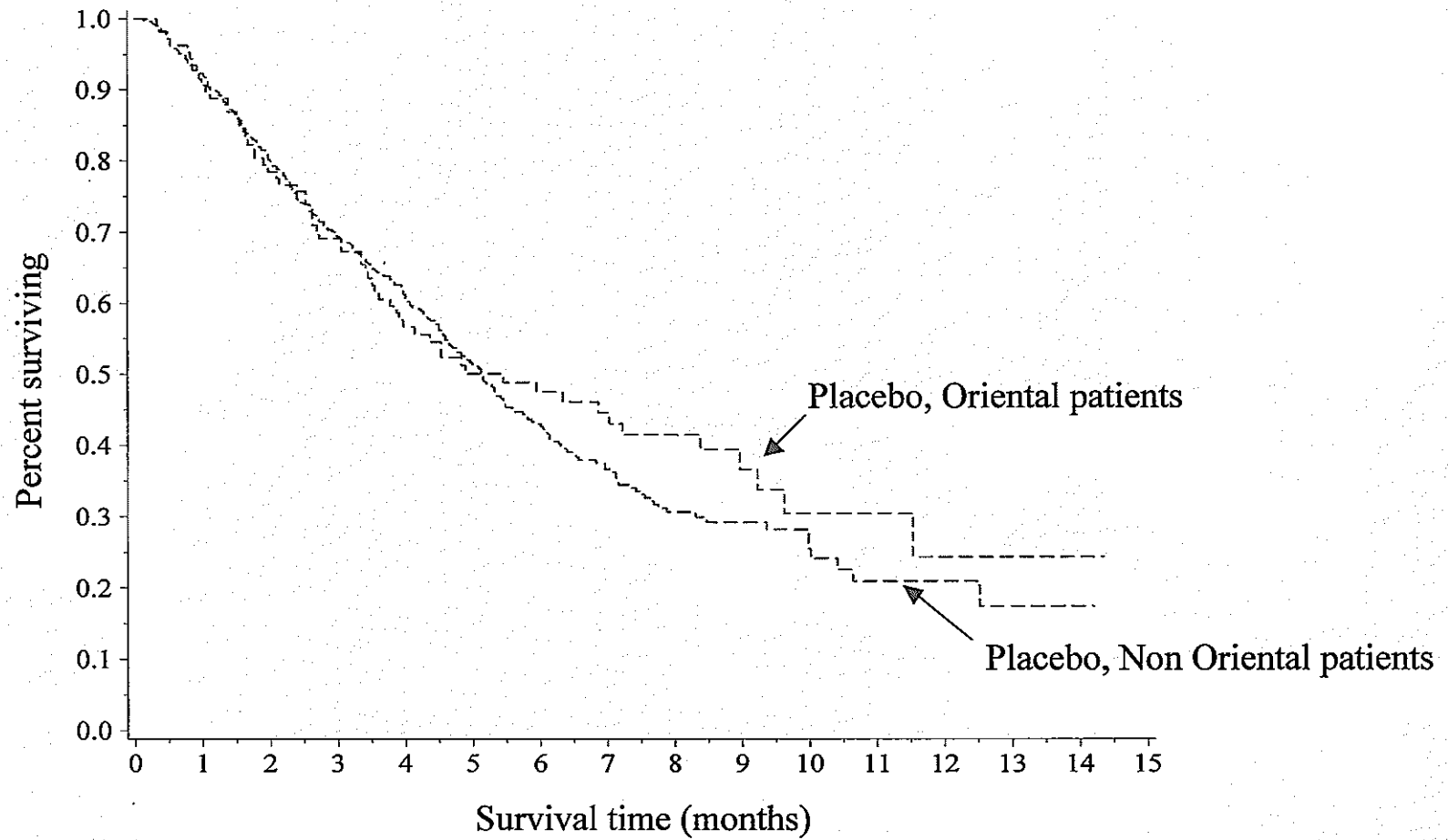
No.1

東洋人かつ非喫煙者のサブグループで生存に対する効果が示唆される成績となっているが、その理由として本サブグループでイレッサが効いているために群間差が出ている可能性の他に、プラセボ群の生存期間が他のサブグループ（東洋人かつ喫煙者 及び 非東洋人かつ非喫煙者）のプラセボ群に比し短いことの影響が大きい可能性も考えられる。本サブグループでプラセボ群の成績が悪いことについて合理的な理由があるのか、説明すること。

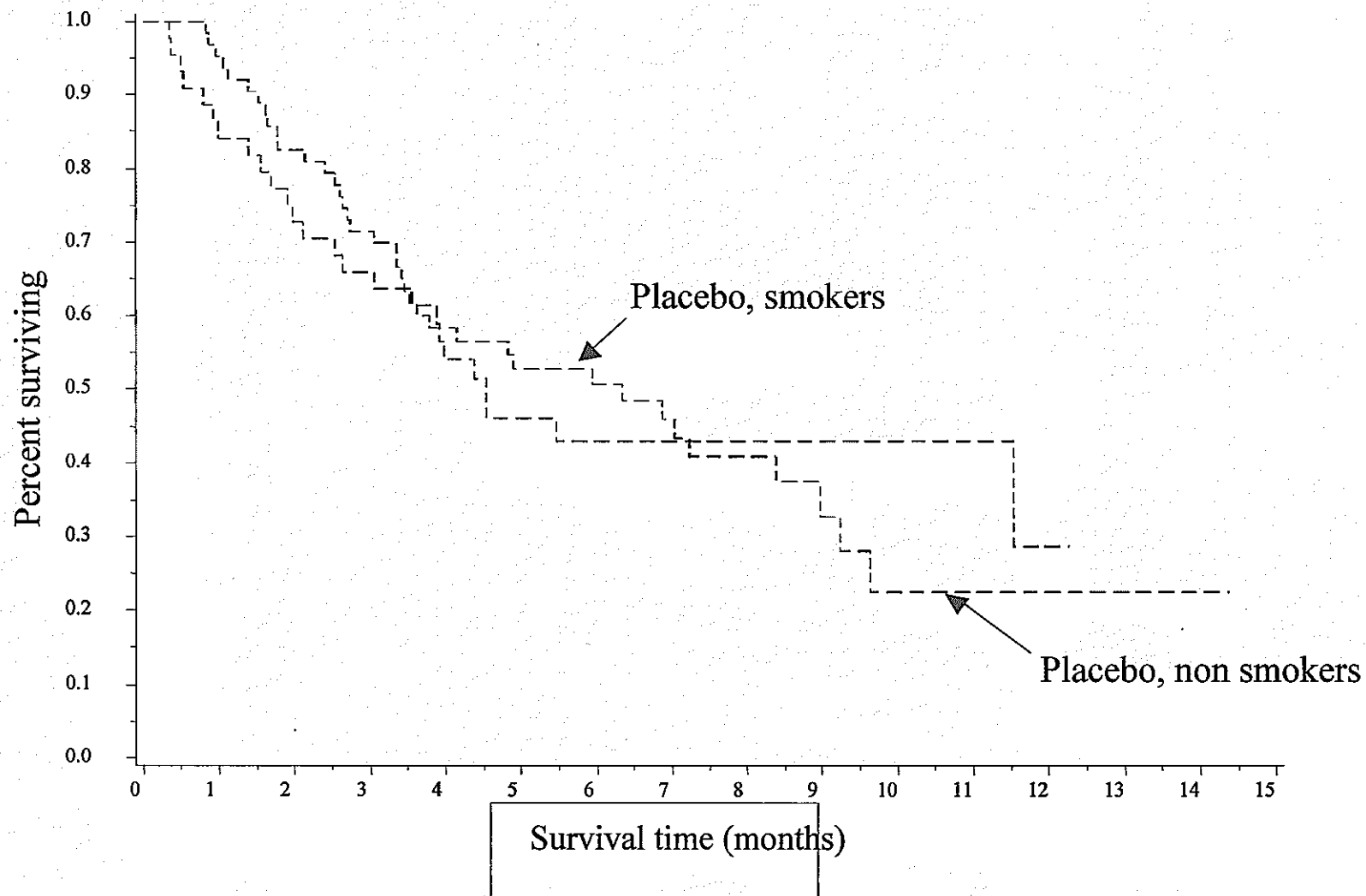
The positive effect seen in the Oriental subset is not due to the poor performance of placebo

- The survival of placebo patients in ISEL is very similar to that observed in other studies in this population.
- Placebo in the oriental patients performed at least as well as placebo in the non oriental patients.
- Within Oriental patients, there was no difference in the performance of placebo in smokers compared to never smokers.

Similar survival in Oriental and Non Oriental placebo patients



Similar survival in Oriental smoking and non smoking placebo patients



No. 2

上記指摘 1 に関連して、本サブグループの症例数は141名であり、イレッサ群の割りつけ比が1:2なので、プラセボ群の被験者は40～50例程、イレッサ群90～100例程と推測されるが、本試験はBest Supportive Careの対象となる末期の患者を登録したもので、患者間の背景の差が著しく大きい試験であり、予後因子の違いで、大きく予後が変わり得る。という状況を考えると、数十例規模の群間比較では、予後に大きく影響を与える因子の偏りによって生じる問題が回避できない可能性がある。このことから、以下の点について回答すること。

- ① 無作為化にあたって、「腺癌/腺癌以外」「喫煙/非喫煙」など、重要な因子は群間で偏りが生じないように均等に割りつけられるように対策がとられているものと考えるが、具体的な割付方法を試験実施計画書に基づき説明すること。