

核准日期：2018 年 8 月 22 日

修改日期：2019 年 11 月 28 日 2021 年 6 月 16 日

2020 年 1 月 20 日 2021 年 7 月 2 日

2020 年 9 月 11 日

奥拉帕利片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：奥拉帕利片

商品名称：利普卓®/LYNPARZA®

英文名称：Olaparib Tablets

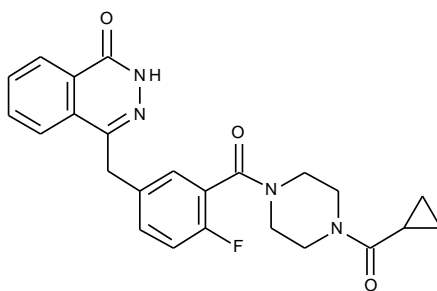
汉语拼音：Aolapali Pian

【成份】

本品活性成份为奥拉帕利

化学名称：4-(3-[[4-(环丙基羰基)哌嗪-1-基]羰基]4-氟苯基)甲基酞嗪-1(2H)-酮

化学结构式：



分子式：C₂₄H₂₃FN₄O₃

分子量：434.46

【性状】

本品为薄膜衣片

150mg: 绿色至绿/灰色、椭圆形、双凸片，一面刻有“OP150”，另一面空白。

100mg: 黄色至深黄色、椭圆形、双凸片，一面刻有“OP100”，另一面空白。

【适应症】

本品适用于：

- 携带胚系或体细胞 *BRCA* 突变的（*gBRCAm* 或 *sBRCAm*）晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌初治成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。
- 铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。
- 携带胚系或体细胞 *BRCA* 突变（*gBRCAm* 或 *sBRCAm*）且既往治疗（包括一种新型内分泌药物）失败的转移性去势抵抗性前列腺癌成人患者。

该适应症是基于 PROfound 临床研究中 *BRCA* 突变且既往治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌受试者的分析结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于后续开展临床试验证实本品在中国人群的临床获益（见【临床试验】）。

【规格】

（1）150mg；（2）100mg

【用法用量】

本品应在有抗肿瘤药物使用经验的医生的指导下使用。

BRCA 突变检测

在不同研究中已使用当地或中心实验室通过血液和/或肿瘤样本得到的 *BRCA1/2* 突变检测结果。根据所采用的检测方法以及国际分类共识，已将 *BRCA1/2* 突变归类为有害/疑似有害或致病/可能致病。

奥拉帕利用于上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗之前，必须采用经国家药监局批准或其他经验证的检测方法，确认患者存在胚系和/或体细胞 *BRCA1/2* 突变。

奥拉帕利用于对含铂化疗后达到完全缓解或部分缓解的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者进行维持治疗之前，无需进行 *BRCA1/2* 突变检测。

奥拉帕利用于转移性去势抵抗性前列腺癌之前，必须采用经国家药监局批准或其他经验证的检测方法，确认患者存在胚系和/或体细胞 *BRCA1/2* 突变。

推荐剂量

本品有 150mg 和 100mg 规格。

推荐剂量为 300mg（2 片 150mg 片剂），每日 2 次，相当于每日总剂量为 600mg。100mg 片剂用于剂量减少时使用。

患者应在含铂化疗结束后的 8 周内开始本品治疗。

疗程

BRCA 突变的晚期卵巢癌的一线维持治疗：

BRCA1/2 突变晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者可持续治疗至疾病进展、发生不可耐受的毒性反应、或完成 2 年治疗。2 年治疗后，完全缓解（影像学无肿瘤证据）的患者应停止治疗，影像学显示有肿瘤且临床医生认为患者能从持续治疗中进一步获益的情况下可以继续治疗超过 2 年。

铂敏感的复发性卵巢癌的维持治疗：

对于铂敏感复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，持续治疗直至疾病进展或发生不可耐受的毒性反应。

BRCA1/2 突变的转移性去势抵抗性前列腺癌：

对于 *BRCA1/2* 突变的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者，建议持续治疗直到现有疾病进展或出现不能耐受的毒性。对于未接受手术去势的患者，应在治疗期间继续使用促黄体生成素释放激素（LHRH）类似物进行药物去势。

给药方法

口服给药。本品应整片吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。本品在进餐或空腹时均可服用。

漏服

如果患者漏服一剂药物，应按计划时间正常服用下一剂量。

剂量调整

针对不良事件

为处理不良事件，比如恶心、呕吐、腹泻、贫血等，可考虑中断治疗或减量。

如果需要减量，推荐剂量减至 250mg（1 片 150mg 片剂，1 片 100mg 片剂），每日服用 2 次（相当于每日总剂量为 500mg）。

如果需要进一步减量，则推荐剂量减至 200mg（2 片 100mg 片剂），每日服用 2 次（相当于每日总剂量为 400mg）。

合并使用细胞色素 P450 (CYP) 3A 抑制剂

在使用本品时，不推荐合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂，应考虑其他替代药物。如果必须合并使用强效 CYP3A 抑制剂，推荐将本品剂量减至 100mg（1 片 100mg 片剂），每日 2 次（相当于每日总剂量为 200mg）。如果必须合并使用中效 CYP3A 抑制剂，推荐将本品剂量减至 150mg（1 片 150mg 片剂），每日 2 次（相当于每日总剂量为 300mg）（见【注意事项】和【药物相互作用】）。

特殊人群用药

肾功能损害：

轻度肾功能损害（肌酐清除率 51-80 mL/min）的患者可使用本品，且无需调整剂量；对于中度肾功能损害（肌酐清除率 31-50 mL/min）的患者，本品的推荐剂量为 200mg（2 片 100mg 片剂），每日 2 次（相当于每日总剂量为 400mg）；尚无本品用于重度肾功能损害或终末期肾病患者（肌酐清除率 \leq 30 mL/min）安全性和药代动力学数据，不推荐使用本品（见【药代动力学】）。

肝功能损害：

轻度或中度肝功能损害（Child-Pugh 分级 A 或 B）患者可使用本品，无需调整剂量（见【药代动力学】）。尚无本品用于重度肝功能损害（Child-Pugh 分级 C）患者的安全性和药代动力学数据，不推荐使用本品（见【药代动力学】）。

儿童或青少年：

尚未确立本品在儿童和青少年中的安全性和疗效，不推荐儿科患者用药。

老年人（>65 岁）：

老年患者无需调整起始剂量。针对 75 岁及以上患者的临床数据有限。

【不良反应】

安全性特征总结

奥拉帕利治疗引起的不良反应通常为轻度或中度（CTCAE 1 级或 2 级），且通常无需中止治疗。各临床试验中，接受奥拉帕利单药治疗的患者中最常见的不良反应（≥10%）为恶心、疲乏、贫血、呕吐、腹泻、食欲下降、头痛、味觉障碍、咳嗽、中性粒细胞减少症、呼吸困难、头晕、消化不良、白细胞减少症和血小板减少症。

>2% 患者发生的 ≥3 级不良反应为贫血（16%）、中性粒细胞减少症（5%）、疲乏/乏力（5%）、白细胞减少症（3%）和血小板减少症（3%）。

导致单药治疗中断和/或剂量减少的最常见不良反应为贫血（16.7%）、呕吐（6.3%）、恶心（6.2%）、疲乏/乏力（6.1%）和中性粒细胞减少症（6.0%）。导致永久中止治疗的最常见不良反应为贫血（1.7%）、血小板减少症（0.8%）、疲乏/乏力（0.7%）和恶心（0.7%）。

不良事件列表

安全性特征基于临床试验中接受推荐剂量的奥拉帕利单药治疗的 2901 例实体瘤患者的汇总数据。

在患者接受奥拉帕利单药治疗的临床试验中，在暴露情况已知的患者中，发现以下不良反应。药物不良反应按 MedDRA 系统器官分类（SOC）的字母顺序排列，并参照首选语（PT）分级，请见表 1。在各 SOC 中，先按发生频率降序排列，然后按严重性降序排列。不良反应发生频率的定义为，十分常见（≥ 1/10）；常见（≥ 1/100～< 1/10）；偶见（≥ 1/1,000～< 1/100）；罕见（≥ 1/10,000～< 1/1000）/极罕见（< 1/10,000）；不详（根据目前可用的数据无法对事件的发生频率进行评估）。

表 1 不良反应列表

	不良反应	
MedDRA 系统器官分类	所有 CTCAE 级别的发生频率	CTCAE3 级及 3 级以上的发生频率
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	偶见 骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病	偶见 骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病

	不良反应	
MedDRA 系统器官分类	所有 CTCAE 级别的发生频率	CTCAE3 级及 3 级以上的发生频率
血液与淋巴系统疾病	十分常见 贫血 ^a 、中性粒细胞减少症 ^a 、血小板减少症 ^a 、白细胞减少症 ^a 常见 淋巴细胞减少症 ^a	十分常见 贫血 ^a 常见 中性粒细胞减少症 ^a 、血小板减少症 ^a 、白细胞减少症 ^a 偶见 淋巴细胞减少症 ^a
免疫系统疾病	偶见 过敏反应 ^a 、皮炎 ^a 血管性水肿*	罕见 过敏反应 ^a
代谢及营养类疾病	十分常见 食欲下降	偶见 食欲下降
各类神经系统疾病	十分常见 头晕、头痛、味觉障碍	偶见 头晕、头痛
呼吸系统、胸及纵隔疾病	十分常见 咳嗽 ^a 、呼吸困难 ^a	常见 呼吸困难 ^a 偶见 咳嗽 ^a
胃肠系统疾病	十分常见 呕吐、腹泻、恶心、消化不良 常见 口腔黏膜炎 ^a 、上腹痛	常见 呕吐、腹泻、恶心 偶见 口腔黏膜炎 ^a 、上腹痛 罕见 消化不良
皮肤及皮下组织类疾病	常见 皮疹 ^a 偶见 皮炎 ^a 罕见 结节性红斑	偶见 皮疹 ^a
全身性疾病及给药部位各种反应	十分常见 疲乏（包括乏力）	常见 疲乏（包括乏力）

	不良反应	
MedDRA 系统器官分类	所有 CTCAE 级别的发生频率	CTCAE3 级及 3 级以上的发生频率
各类检查	常见 血肌酐升高 偶见 平均细胞体积增大	偶见 血肌酐升高

^a 贫血包括首选语 (PT)：贫血、巨红细胞性贫血、红细胞减少症、红细胞压积降低、血红蛋白降低、正常色素性贫血、正常色素正常红细胞性贫血、正常细胞性贫血和红细胞计数降低；中性粒细胞减少症包括 PT：粒细胞缺乏症、发热性中性粒细胞减少症、粒细胞计数降低、粒细胞减少症、特发型粒细胞减少症、中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少性感染、中性粒细胞减少性脓毒症和中性粒细胞计数降低；血小板减少症包括 PT：血小板计数降低、血小板生成减少、血小板压积减少和血小板减少症；白细胞减少症包括 PT：白细胞减少症和白细胞计数降低；淋巴细胞减少症包括 PT：B-淋巴细胞计数降低、淋巴细胞计数降低、淋巴细胞减少症和 T-淋巴细胞计数降低；咳嗽包括 PT：咳嗽和咳痰；超敏反应包括 PT：药物过敏和超敏反应；呼吸困难包括 PT：呼吸困难的劳力性呼吸困难；口腔黏膜炎包括 PT：阿弗他溃疡、口腔溃疡和口腔黏膜炎。皮疹包括 PT：剥脱性皮炎、全身性红斑、皮疹、红斑性发疹、全身皮疹、斑状皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、皮疹瘙痒；皮炎包括 PT：皮炎、过敏性皮炎和剥脱性皮炎。

* 上市后条件下的观察结果

特定不良反应描述

血液学毒性

贫血和其他血液学毒性的级别一般较低 (CTCAE 1 级或 2 级)，然而，仍有 CTCAE 3 级及 3 级以上事件的报告。贫血是临床研究中最常见的 CTCAE ≥ 3 级不良反应。贫血首次发生中位时间约为 4 周 (CTCAE ≥ 3 级事件约为 7 周)。通过中断剂量和减量控制贫血 (见【用法用量】)，并在适当时，可进行输血。在片剂的临床研究中，贫血不良反应的发生率为 39.2% (CTCAE ≥ 3 级为 17.2%)，因贫血导致的剂量中断、减量和中止的发生率分别为 17.8%、11.1% 和 2.2%；在接受奥拉帕利治疗时 21.5% 的患者需要接受一次或多次输血。已有研究证明奥拉帕利与血红蛋白降低之间存在量效关系。奥拉帕利临床研究中，血红蛋白相对基线 CTCAE 级别 ≥ 2 级变化 (下降) 的发生率为 20%，中性粒细胞绝对值为 20%、血小板为 5%、淋巴细胞为 30%、白细胞为 20% (所有百分比均为近似%)。

平均红细胞体积从基线时的低值或正常值升高至超过正常值上限的发生率约 68%，在停止治疗后恢复正常，且未出现任何具有临床意义的影响。

在治疗的最初 12 个月内，推荐在基线以及随后的每月进行一次全血细胞计数检测，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化，根据这些变化可能需要给药中断或减量和/或进一步治疗 (见【用法用量】和【注意事项】)。

骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病

在针对所有适应症的单药治疗临床研究中，在治疗剂量下，MDS/AML 为偶见的严重不良反应（0.4%）。在包括长期安全性随访期间报告的事件发生率为 0.5%（基于总体安全性人群（即临床研究中暴露于至少一剂口服奥拉帕利的 16108 例患者）计算的发生率）。所有患者均存在发生 MDS/AML 的潜在因素，且既往均接受过铂类化疗。很多患者还接受过其它 DNA 损伤药物的治疗和放疗。大多数报告病例携带 gBRCA1/2 突变。gBRCA1 突变和 gBRCA2 突变患者中的 MDS/AML 病例发生率相似（分别为 2.3% 和 1.6%）。其中一些患者既往有癌症或骨髓发育不良史。

对于既往接受过至少 2 线含铂化疗且疾病进展前接受过研究治疗的 BRCAm 铂敏感复发性卵巢癌患者（SOLO2 研究，45% 患者接受奥拉帕利治疗 ≥ 2 年），在 5 年的随访期间，奥拉帕利治疗组患者的 MDS/AML 发生率为 8.2%，安慰剂治疗患者为 4%。在奥拉帕利组中，9/16 例患者在生存随访期间终止奥拉帕利治疗后发生 MDS/AML。在奥拉帕利组总生存期延长的情况下观察到 MDS/AML 以及 MDS/AML 迟发。一线药物治疗随访 5 年（即一线含铂化疗持续 2 年后进行奥拉帕利维持治疗）时发生 MDS/AML 的风险仍 $< 1.5\%$ （SOLO1 研究中为 1.2%）。有关风险控制和管理，参见【注意事项】。

其他实验室结果

在本品的临床研究中，血肌酐值与基线相比出现 CTCAE ≥ 2 级升高的发生率约为 11%。来自双盲安慰剂对照临床研究的数据显示，血肌酐值与基线相比中位值升高了 23%，并在治疗期间一直维持该水平，在停止治疗后恢复至基线，且无明显临床后遗症。90% 的患者基线时血肌酐值为 CTCAE 0 级水平，另外 10% 的患者基线时为 CTCAE 1 级水平。

胃肠道毒性

恶心通常发生在治疗的非常早期，大多数患者的首次恶心发生在治疗开始后的第一个月内。呕吐通常发生在治疗早期，大多数患者的首次呕吐发生在治疗开始后的两个月内。绝大多数患者的恶心和呕吐报告为间歇性，并且可通过中断治疗、减量和/或止吐药治疗控制。无需服用预防性止吐药。

在卵巢癌的一线维持治疗中，患者出现恶心（奥拉帕利组为 77%，安慰剂组为 38%）、呕吐（奥拉帕利组为 40%，安慰剂组为 15%）、腹泻（奥拉帕利组为 34%，安慰剂组为 25%）和消化不良（奥拉帕利组为 17%，安慰剂组为 12%）。2.3% 奥拉帕利组患者（CTCAE 2 级）和 0.8% 安慰剂组患者（CTCAE 1 级）因恶心导致终止治疗；0.8% 和 0.4% 的奥拉帕利组患者分别因低级别（CTCAE 2 级）呕吐和消化不良而终止治疗。在奥拉帕利组或安慰剂组中，无患者因腹泻而终止治疗。在安慰剂组中，无患者

因呕吐或消化不良而终止治疗。奥拉帕利组中分别有 14% 和 4% 的患者因恶心导致治疗中断和减量。奥拉帕利组中有 10% 患者因呕吐导致中断治疗无患者因呕吐导致减量。

【禁忌】

对药物活性成份或任何辅料成份过敏者禁用。治疗期间和末次给药后 1 个月内停止哺乳（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

血液学毒性

在接受本品治疗的患者中报告了血液学毒性，包括轻度或中度（CTCAE 1 级或 2 级）贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症和淋巴细胞减少症的临床诊断和/或实验室检查结果。既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性未恢复之前（血红蛋白、血小板和中性粒细胞水平应恢复至 \leq CTCAE 1 级），患者不应开始本品治疗。在治疗最初的 12 个月内，推荐在基线进行全血细胞检测，随后每月监测一次，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化（见【不良反应】）。

如果患者出现重度或输血依赖性的血液学毒性，应中断治疗，并且应进行相关的血液学检测。如果本品给药中断 4 周后血液指标仍存在临床异常，则推荐骨髓分析和/或血细胞遗传学分析。

骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病

在临床研究（包括长期生存随访）中，接受本品单药治疗的患者中骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病（MDS/AML）的总体发生率 $<1.5\%$ 。既往接受过至少 2 线含铂化疗且随访 5 年的 BRCAm 铂敏感复发性卵巢癌患者中的发生率较高（参见【不良反应】）。大多数事件的结局为死亡。在发生 MDS/AML 的患者中，奥拉帕利治疗持续时间为 <6 个月至 >4 年不等。

如果疑似发生 MDS/AML，应由血液病学专家对患者作进一步会诊检查，包括骨髓分析以及采血进行细胞遗传学检查。如果在对较长时间的血液学毒性进行检查后确诊 MDS/AML，则停用奥拉帕利，并对患者进行适当治疗。

非感染性肺炎

临床研究中接受本品单药治疗的患者中，非感染性肺炎（包括结局为死亡的事件）的发生率 $<1.0\%$ 。所报告的非感染性肺炎临床表现不一，并受许多发病诱因（肺癌和/或肺转移癌、基础肺疾病、吸烟史和/或既往化疗和放疗史）影响。如果患者出现新的或加重的呼吸系统症状，如呼吸困难、咳嗽和发热，或胸部影像学结果异常，则暂

时中断治疗，并立即开始相关检查。如果确诊为非感染性肺炎，则应停止治疗，并对患者进行适当治疗。

胚胎-胎儿毒性

根据本品的作用机制（聚 ADP 核糖聚合酶抑制）及动物试验，当妊娠女性服用本品时，会对胎儿造成伤害。在大鼠中进行的临床前研究显示，奥拉帕利对胚胎-胎仔生存具有不良作用。在暴露量低于推荐的人体剂量即 300mg，每日 2 次的情况下，可诱发严重胎仔畸形。

在妊娠期间不应服用本品。如果患者在服用药物期间怀孕，应告知患者本品对胎儿潜在的危害。建议告知育龄期女性在治疗期间以及最后一次服药后 6 个月内必须使用有效的避孕措施。

建议告知男性患者及其育龄期女性伴侣在治疗期间以及最后一次服药后 3 个月内必须使用有效的避孕措施，并且不能捐献精子（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

与其他药品的相互作用

不推荐本品与强效或中效 CYP3A 抑制剂合并使用（见【用法用量】）。如果必须合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂，则应减小剂量（见【用法用量】）。

不推荐本品与强效或中效 CYP3A 诱导剂合并使用。对于已接受本品治疗的患者，如果需要接受强效或中效 CYP3A 诱导剂治疗，开具处方的医生应意识到本品疗效可能会显著降低（见【药物相互作用】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

尚未进行奥拉帕利对驾驶和操作机器能力影响的研究。然而，在本品治疗期间，报告了虚弱、疲乏和头晕，出现这些症状的患者应谨慎驾驶或操作机器。

对 QT 间期的影响

119 名患者 300mg 单次给药以及 109 名患者 300mg 每日 2 次多次给药后，评估奥拉帕利对心脏复极化的影响。未发现奥拉帕利对 QT 间期有临床相关作用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

育龄期女性在本品治疗开始时及治疗期间不得怀孕，在治疗开始前均需进行妊娠试验。治疗期间和本品末次给药后 6 个月内，育龄期女性必须采取有效的避孕措施（见【注意事项】）。不排除奥拉帕利可能通过酶诱导降低 CYP2C9 底物的暴露量，

激素避孕药与奥拉帕利合并用药时可能降低其疗效。因此，治疗期间应考虑采取其他非激素避孕药的避孕措施，并定期进行妊娠试验（见【药物相互作用】）。

基于本品遗传毒性和动物生殖毒性研究，建议男性患者（其配偶为育龄期女性或妊娠期女性）在治疗期间以及奥拉帕利最后一次给药后 3 个月内应使用有效的避孕措施，并且不能捐献精子（见【注意事项】）。

妊娠

动物研究显示本品具有生殖毒性，包括大鼠试验中，母体全身暴露低于治疗剂量下人体的暴露量时，本品有严重致畸作用并对胚胎-胎仔的生存期产生影响（见【药理毒理】）。尚无孕妇使用奥拉帕利的数据，但是基于奥拉帕利的作用机制，治疗期间和本品最后一次给药后 6 个月内，妊娠期和未使用可靠的避孕措施的育龄期女性不得使用奥拉帕利片。

哺乳

尚未开展奥拉帕利分泌至乳汁的动物研究。尚不清楚奥拉帕利或其代谢产物是否会分泌至人乳汁中，根据本品的药理学特征，建议奥拉帕利片治疗期间和最后一次给药后 1 个月内停止哺乳（参见【禁忌】）。

生育力

尚无有关生育力的临床数据。动物研究显示，研究药物对受孕无影响，但是对胚胎-胎仔的生存有不良作用（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确立本品在儿童和青少年中的安全性和疗效，因此本品不适用于儿科患者用药。

【老年用药】

在入选 687 名晚期实体瘤患者接受奥拉帕利片剂 300mg 每日 2 次作为单药治疗的临床研究中，146 名（21%）患者年龄 ≥ 65 岁，包括 29 名（4%）患者年龄 ≥ 75 岁，没有患者年龄 ≥ 85 岁。在年轻患者与老年患者之间，接受奥拉帕利治疗的安全性和有效性数据无显著差异。

【药物相互作用】

药效学相互作用

本品与其他抗肿瘤药物（包括损伤 DNA 的药物）合并使用的临床研究显示骨髓抑制毒性程度增强和时间延长。推荐的单药治疗剂量不适用于其与具有骨髓抑制的抗肿瘤药物的合并使用。

尚未实施奥拉帕利与疫苗或免疫抑制剂联合用药的研究。因此，上述药物与奥拉帕利片联合用药时应谨慎，并密切监测患者。

药代动力学相互作用

体外研究证实奥拉帕利是 CYP3A 的抑制剂和诱导剂，也是 CYP2B6 的诱导剂。预测奥拉帕利在人体中是弱 CYP3A 抑制剂。体外研究也表明奥拉帕利是尿苷二磷酸葡萄糖酰转移酶（UGT）1A1、乳腺癌抗性蛋白（BCRP）、有机阴离子转运蛋白（OATP）1B1、有机阳离子转运蛋白（OCT）1、OCT2、有机阴离子转运蛋白（OAT）3、多药和毒性化合物外排转运蛋白（MATE）1 和 MATE2K 的抑制剂。这些发现的临床相关性未知。在体外研究中，奥拉帕利是外排性转运体 P-糖蛋白（P-gp）的底物，并且会抑制 P-gp。奥拉帕利诱导 P-gp 的可能性尚未评估。

可能升高奥拉帕利血浆浓度的药物

奥拉帕利主要由 CYP3A 代谢。在患者（n=57）中，合并使用伊曲康唑（一种强效 CYP3A 抑制剂）可使奥拉帕利 AUC 升高 170%。中效 CYP3A 抑制剂氟康唑预期会使奥拉帕利血浆浓度与时间曲线下面积（AUC）升高 121%。

避免合并使用强效 CYP3A 抑制剂，如伊曲康唑、泰利霉素、克拉霉素、酮康唑、伏立康唑、奈法唑酮（nefazodone）、泊沙康唑、利托那韦、洛匹那韦/利托那韦、茚地那韦、沙奎那韦、奈非那韦、波西普韦（boceprevir）、特拉匹韦或中效 CYP3A 抑制剂如安瑞那韦（amprenavir）、阿瑞匹坦、阿扎那韦、环丙沙星、克唑替尼、达芦那韦/利托那韦、地尔硫卓、红霉素、氟康唑、福沙那韦（fosamprenavir）、伊马替尼、维拉帕米。如果必须合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂，则奥拉帕利剂量应减量。

奥拉帕利治疗期间避免食用西柚、西柚汁、酸橙和酸橙汁，因为这些食物中含有 CYP3A 抑制剂。

可能降低奥拉帕利血浆浓度的药物

在患者（n=22）中，合并使用利福平（一种强效 CYP3A 诱导剂）可使奥拉帕利 AUC 降低 87%。中效 CYP3A 诱导剂依非韦伦预期会使奥拉帕利 AUC 降低约 60%。

避免合并使用强效 CYP3A 诱导剂，如苯妥英、利福平、卡马西平和圣 约翰草，或中效 CYP3A4 诱导剂，如波生坦、依非韦伦、依曲韦林、莫达非尼和蔡夫西林。如果无法避免使用中效 CYP3A 诱导剂，则奥拉帕利疗效可能降低。

【药物过量】

尚未确定本品用药过量的临床症状。少数患者服用奥拉帕利片日剂量达 900mg，持续两天，无非预期不良反应报告。对于本品用药过量无特殊处理。如果发生过量用药，医生应采取对症及一般的支持治疗。

【临床试验】

BRCA 突变晚期卵巢癌的一线维持治疗

SOLO1 研究 (D0818C00001)

在一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 III 期试验中，对奥拉帕利作为晚期（FIGO III-IV 期）、BRCA1/2 突变（BRCA1/2m）的高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌患者完成一线含铂化疗后的维持治疗的安全性和有效性进行了研究。在该研究中，391 例患者按 2:1 比例随机接受奥拉帕利片（300mg[2 x 150mg 片剂]，每日两次）或安慰剂治疗。按一线含铂化疗后的缓解情况（完全缓解（CR）或部分缓解（PR））对患者进行分层。患者可持续接受治疗，直至原发疾病出现影像学进展、出现不可耐受的毒性或治疗满 2 年。对于保持临床完全缓解的患者（即，无影像学疾病证据），最长疗程为 2 年；但是，对于有疾病证据且疾病维持稳定的患者（即无疾病进展的证据），可继续接受奥拉帕利治疗超过 2 年。

通过当地实验室（n=208）或中心实验室（n=181）对血样进行胚系检测或者通过当地实验室（n=2）对肿瘤样本进行检测，可前瞻性鉴定出具有胚系或体细胞 BRCA1/2 突变的患者。通过中心实验室胚系检测，发现分别有 95.3%（365/383）和 4.7%（18/383）的患者出现有害或疑似有害突变。5.5%（21/383）的随机化患者检出 BRCA1/2 基因大片段重排。通过中心实验室检测，回顾性确认入选患者（经当地实验室检测）的胚系 BRCA 突变状态。采用中心实验室检测方法对具有可用肿瘤样本的患者进行回顾性检测，成功获得 341 例患者的检测结果，其中 95% 的患者突变类型符合要求（已知致病[n=47]或可能致病[n=277]），并且证实 2 例胚系 BRCA 野生型患者仅出现体细胞 BRCA1/2 突变（sBRCAm）。SOLO1 中，389 例患者是胚系 BRCA1/2m，2 例是体细胞 BRCA1/2m。

奥拉帕利治疗组和安慰剂组之间的人口学和基线特征相似。两组患者的中位年龄均为 53 岁。85% 患者的原发性肿瘤为卵巢癌。最常见的组织学类型是浆液性（96%），子宫内膜样组织学类型的患者占 2%。大多数患者的 ECOG 为 0（78%），

尚无 ECOG 为 2~4 的患者数据。63% 的患者接受过首次减瘤术，其中大多数（75%）患者无肉眼可见的残留病灶。35% 的患者中接受过间歇性肿瘤细胞减灭术，其中 82% 的患者无肉眼可见的残留病灶。7 例患者（均为 IV 期）未行肿瘤细胞减灭术。所有患者均接受过一线含铂治疗。研究入选时，奥拉帕利组和安慰剂组分别有 73% 和 77% 的患者无疾病证据（CR）（定义为无影像学疾病证据以及 CA-125 介于正常范围内）。奥拉帕利组和安慰剂组分别有 27% 和 23% 的患者达到 PR（定义为基线时存在任何可测量或不可测量病灶或 CA-125 升高）。93% 的患者在含铂化疗末次给药后 8 周内进行随机分组。排除曾接受过贝伐珠单抗治疗的患者，因此，尚无关于既往接受过贝伐珠单抗治疗患者的奥拉帕利安全性和有效性数据。体细胞 *BRCA* 突变患者的数据极其有限。

主要终点为无进展生存期（PFS），定义为由研究者根据修订的实体瘤缓解评价标准（RECIST）1.1 评估的从随机分组到疾病进展或死亡的时间。次要疗效终点包括从随机分组至第二次疾病进展或死亡的时间（PFS2）、总生存期（OS）、从随机分组至治疗终止或死亡的时间（TDT）、从随机分组至开始首次后续抗癌治疗或死亡的时间（TFST）以及健康相关生活质量（HRQoL）等。患者在基线时以及相对于随机分配日每 12 周一次进行肿瘤评估，持续 3 年，之后，每 24 周一次，直至出现客观影像学疾病进展。

本研究证实，与安慰剂组相比，研究者评估的奥拉帕利组 PFS 具有临床意义和统计学意义的改善。盲态独立中心审查（BICR）评估的 PFS 结果可支持研究者评估的 PFS 结果。PFS 分析时，OS 期中数据尚未成熟（21%），其中，HR 为 0.95（95% CI: 0.60, 1.53; p 值=0.9）。疗效结果请见表 2 以及图 1 和图 2。

表 2 SOLO1 中 *BRCA1/2m* 晚期卵巢癌患者的主要终点结果总结

	奥拉帕利 300mg bd	安慰剂
PFS（51%成熟度）^a		
事件数量：患者总数（%）	102:260 (39)	96:131 (73)
中位时间（月）	NR	13.8
HR（95% CI） ^b	0.30 (0.23-0.41)	
P 值（双侧）	$p<0.0001$	
PFS2（31%成熟度）		
事件数量：患者总数（%）	69:260 (27)	52:131 (40)
中位时间（月）	NR	41.9
HR（95% CI） ^c	0.50 (0.35-0.72)	

	奥拉帕利 300mg bd	安慰剂
P 值（双侧）	P=0.0002	
TFST（49%成熟度） ^a		
事件数量：患者总数（%）	99:260 (38)	94:131 (72)
中位时间（月）	51.8	15.1
HR（95% CI） ^b	0.30 (0.22-0.40)	
P 值*（双侧）	p<0.0001	

^a 基于 Kaplan-Meier 估计值，奥拉帕利组在 24 和 36 个月时无进展的患者比例分别为 74% 和 60%，而安慰剂组分别为 35% 和 27%；奥拉帕利组和安慰剂组的中位随访时间均为 41 个月。

^b 数值<1 支持奥拉帕利组。采用 Cox 比例风险模型实施分析，以一线含铂化疗（CR 或 PR）缓解率作为协变量。

^c 在安慰剂组接受后续治疗的 94 例患者中，49 例（52%）接受了 PARP 抑制剂治疗。

* 未对多重性进行控制。

bd：每日两次；NR：未达到；CI：置信区间；PFS：无进展生存期；PFS2：至第二次疾病进展或死亡的时间；OS：总生存期；TFST：从随机分组至首次后续抗癌治疗或死亡的时间。

图 1 SOLO1: *BRCA1/2m* 晚期卵巢癌患者的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线图
(成熟度 51%-研究者评估)

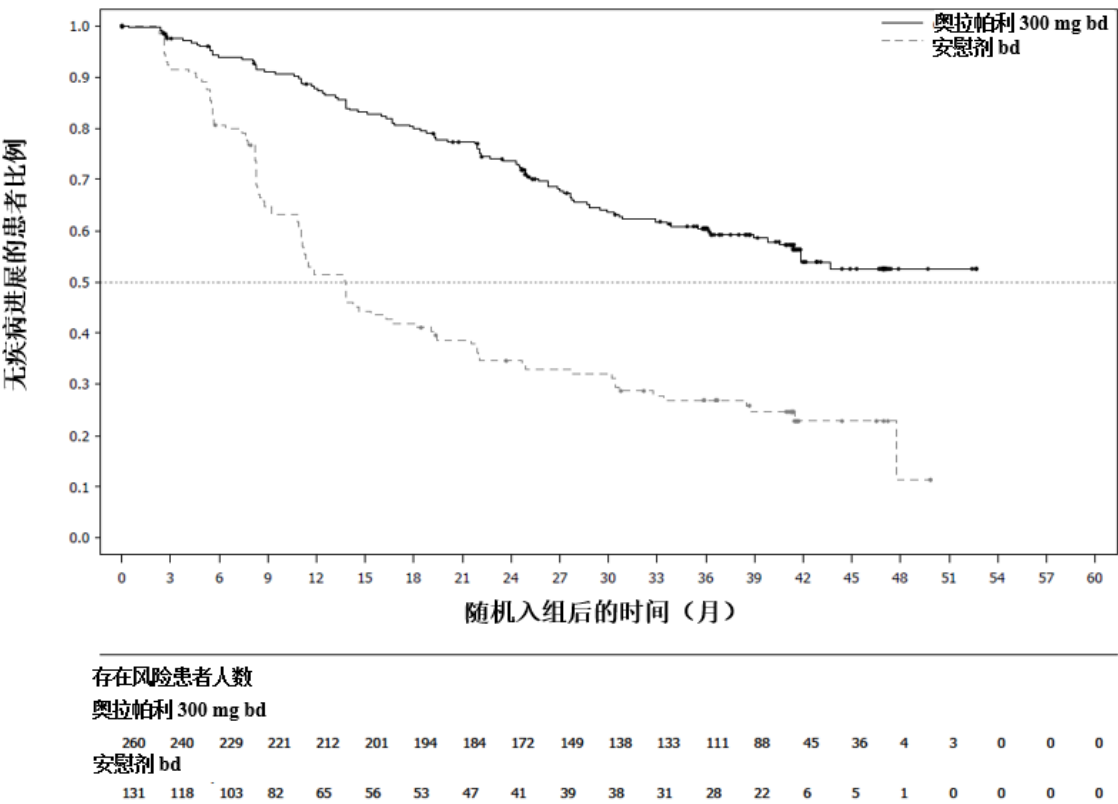
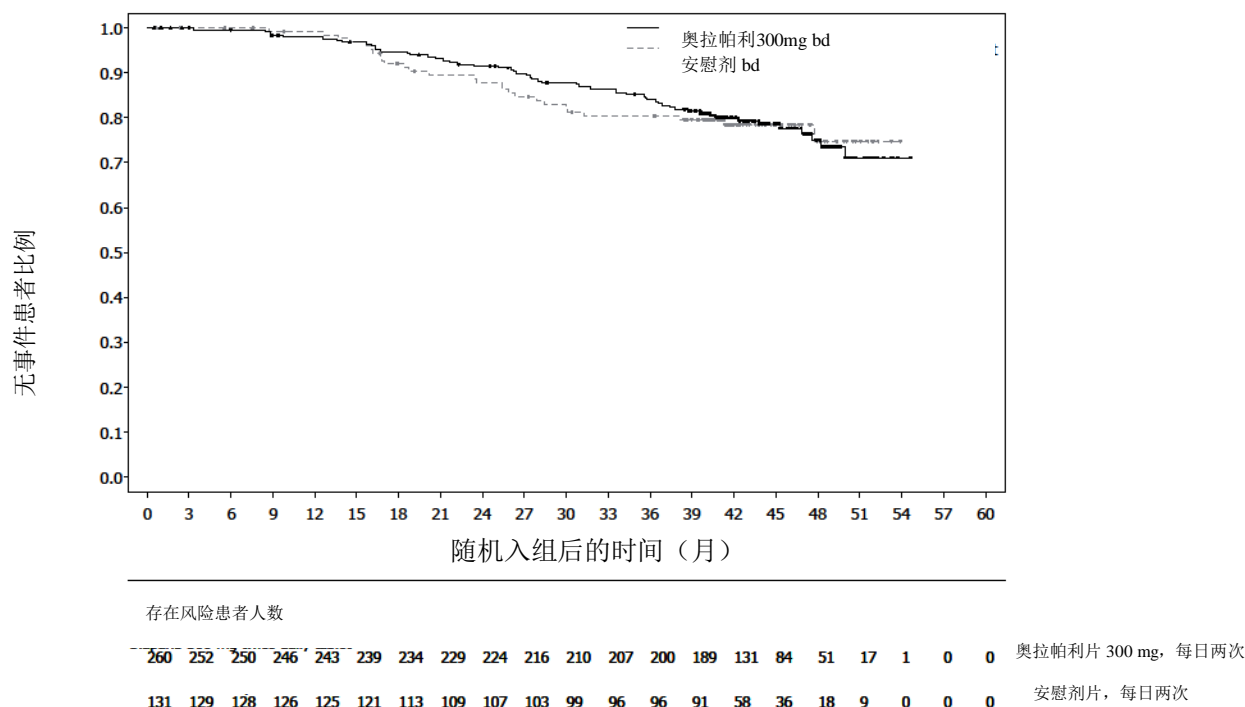


图 2 SOLO1: *BRCA1/2* 突变晚期卵巢癌患者的 OS 的 Kaplan-Meier 图 (21%成熟度)



在入选研究时，根据疾病证据，在患者亚组中观察到一致结果。达到研究者定义 CR 的患者的 HR 为 0.34 (95% CI 0.24-0.47)；奥拉帕利组未达到中位 PFS，而安慰剂组为 15.3 个月。24 和 36 个月时，奥拉帕利组分别有 68% 和 45% 的患者保持 CR，而安慰剂组分别有 34% 和 22% 的患者保持 CR。入选研究时达到 PR 的患者的 PFS HR 为 0.31 (95% CI: 0.18, 0.52；奥拉帕利组中位 PFS 为 30.9 个月，安慰剂组为 8.4 个月)。入选研究时缓解结果为 PR 的患者可达到 CR (在 24 个月时，奥拉帕利组为 15%，安慰剂组为 4%，36 个月时仍保持 CR) 或继续为 PR/疾病稳定 (24 个月时，奥拉帕利组为 43%，安慰剂组为 15%；36 个月时，奥拉帕利组为 17%，安慰剂组为 15%)。奥拉帕利组和安慰剂组在含铂化疗末次给药后 6 个月内出现进展的患者比例分别为 3.5% 和 8.4%。

SOLO1 研究 (D0818C00001) - 中国队列

中国加入 SOLO1 研究且共随机 64 例患者 (其中奥拉帕利组 44 例，安慰剂组 20 例)，包括全球试验入组期间随机的 5 例和中国扩展研究随机的 59 例。所有患者均经过深圳华大临床检验中心检测确认 *gBRCA* 突变。

奥拉帕利治疗组和安慰剂治疗组间的人口统计学和基线特征相似。奥拉帕利组平均年龄为 50.5 岁，安慰剂组平均年龄为 52.0 岁。96.9% 患者中卵巢癌是原发性肿瘤。最常见的组织学类型为浆液性，占 96.9% 的患者，子宫内膜样组织学类型占 1.6% 的患者。51.6% 的患者 ECOG 为 0。所有患者均接受一线铂类治疗，85.9% 的患者对铂类化疗完全缓解，14.1% 的患者部分缓解。96.9% 患者在既往含铂化疗后最后一次给药后 ≤8 周内进行随机分组。

中国队列的结果和全球队列一致。PFS 改善具有临床意义，HR 为 0.46（95% CI 0.23-0.97， $p=0.0320$ ）。在经过 30 个月的中位时间随访后，奥拉帕利组尚未达到中位 PFS，安慰剂组的中位 PFS 为 9.3 个月。研究者评估的 PFS 结果得到了 BICR 评估的 PFS 结果的支持（HR 0.39；95% CI 0.17-0.86； $p=0.0168$ ；奥拉帕利组中位值未达到，安慰剂组为 9.3 个月）。

SOLO1 中国队列患者的主要研究终点结果总结见表 3。

表 3 SOLO1 中国队列基于研究者评估的无进展生存期主要分析总结

	奥拉帕利 300mg bd (n=44)	安慰剂 (n=20)
PFS (48.4% 成熟度)		
事件数量：患者总数 (%)	18:44 (40.9)	13:20 (65.0)
中位时间 (月)	NR	9.3
第 12 个月时无进展 (%) ^a	81.1	45.0
第 24 个月时无进展 (%) ^a	64.4	45.0
第 36 个月时无进展 (%) ^a	56.4	26.3
HR (95% CI) ^b	0.46 (0.23-0.97)	
P 值 (双侧)	$p=0.0320$	

^a Kaplan-Meier 估计值

^b 数值 <1 支持奥拉帕利。采用 Cox 比例风险模型实施分析，以一线含铂化疗（CR 或 PR）缓解率作为协变量。

bd：每日两次；HR：风险比；NR：未达到；CI：置信区间；PFS：无进展生存期。

复发性卵巢癌的维持治疗

在两项随机、安慰剂对照、双盲、多中心研究中，评估了奥拉帕利在含铂治疗后达到缓解的、复发性卵巢癌患者中的疗效。

SOLO2 研究 (D0816C00002)

SOLO2 研究是一项在 *gBRCA1/2* 突变的铂敏感复发性 (PSR) 卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者中评价奥拉帕利作为维持治疗安全性及有效性的随机、双盲、安慰剂对照 III 期试验。入组 295 例含铂化疗完成后出现缓解 (CR 或 PR) 的高级别浆液性或子宫内膜样 PSR 卵巢癌患者，按 2:1 比例进行随机化 (奥拉帕利组 196 例，安慰剂组 99 例)，接受奥拉帕利 (300mg [2 x 150mg 片] 每日两次) 或安慰剂直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

研究入选已接受过两次或两次以上含铂方案治疗且在完成倒数第二次铂类化疗后至疾病复发 > 6 个月的患者。患者既往不得接受过奥拉帕利或其他 PARP 抑制剂治疗。允许患者既往接受过贝伐珠单抗治疗，但随机化前采用的治疗方案中不得包括贝伐珠单抗。

基线时，所有患者携带有害或疑似有害 *gBRCA* 突变，由当地检测 (n=236) 或中心 Myriad CLIA 检测 (n=59)，随后通过 BRACAnalysis® CDx 确认 (n=286)。在 4.7% (14/295) 随机化患者的 *BRCA1/2* 基因中检出大片段重排。

奥拉帕利和安慰剂组间的人口学和基线特征基本相似。两组中位年龄为 56 岁。大于 80% 患者的卵巢癌为原发性肿瘤。最常见组织学类型为浆液性 (> 90%)，6% 患者为子宫内膜样癌。奥拉帕利组中，55% 患者既往仅接受过二线治疗，45% 则接受三线或以上治疗。安慰剂组中，61% 患者既往仅接受过二线治疗，39% 则接受过三线或以上治疗。大多数患者 ECOG 体能状况评分为 0 (81%)。60% 患者无铂间期 > 12 月，40% 则为 > 6-12 个月。47% 患者对含铂化疗的应答反应为完全缓解，53% 患者则为部分缓解。在奥拉帕利组和安慰剂组中，分别有 17% 和 20% 患者既往接受过贝伐珠单抗治疗。

主要研究终点为 PFS，由研究者采用 RECIST1.1 评估测定。次要研究终点包括 PFS2、OS、TDT、TFST、随机化至第二个后续抗癌治疗开始或死亡的时间 (TSST)，以及 HRQoL。

该研究达到其主要研究终点，研究者评估的 PFS 奥拉帕利组比安慰剂组具有显著统计学意义的改善，HR 为 0.30 (95% CI 0.22-0.41; $p < 0.0001$ ；奥拉帕利组中位值为 19.1 个月 vs 安慰剂组 5.5 个月)。研究者评估的 PFS 结果得到了盲态独立中心影像学评估的支持 (HR= 0.25; 95% CI 0.18-0.35; $p < 0.0001$ ；奥拉帕利组中位值为 30.2 个月，安慰剂组 5.5 个月)。2 年时，接受奥拉帕利治疗的患者中，43% 保持无进展状态，而接受安慰剂治疗的患者则仅有 15%。

SOLO2 中 *gBRCA1/2m* PSR 卵巢癌患者的主要研究终点结果总结请见表 4 和图 3。

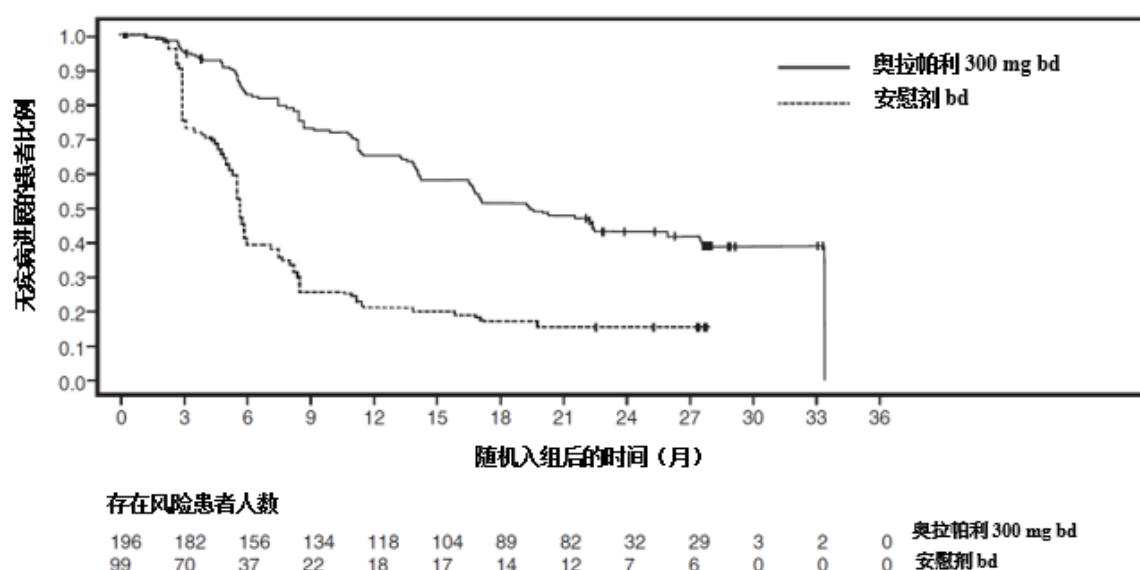
表 4 SOLO2 中 *gBRCA1/2m* PSR 卵巢癌患者的主要研究终点结果总结（研究者评估）

	奥拉帕利 300mg 片 bd (n=196)	安慰剂 (n=99)
PFS（63%成熟度）		
事件数：患者总数（%）	107:196 (55)	80:99 (81)
中位时间（月）（95% CI）	19.1 (16.3-25.7)	5.5 (5.2-5.8)
HR (95% CI) ^a	0.30 (0.22-0.41)	
P 值（双侧）	p<0.0001	

^a HR 风险比。数值<1 支持奥拉帕利。采用 Cox 比例风险模型包括对既往铂类化疗的缓解应答（CR 或 PR）以及倒数第二次含铂化疗中至疾病进展的时间（>6-12 个月和>12 个月）作为协变量，实施分析。

bd 每日两次；PFS 无进展生存期；CI 置信区间

图 3 SOLO2: *gBRCA1/2m* PSR 卵巢癌患者 PFS Kaplan-Meier 曲线（63%成熟度 - 研究者评估）



bd 每日两次；PFS 无进展生存期

OS 最终分析时（61%成熟度），HR 为 0.74（95% CI: 0.54~1.00；p=0.0537；奥拉帕利组中位时间为 51.7 个月，安慰剂组为 38.8 个月），不具有统计学意义。与安慰剂组相比，奥拉帕利组次要终点 TFST 及 PFS2 均表现出持续的具有统计学意义的改善。有关 OS、TFST 和 PFS2 的结果请见表 5 和图 4。

表 5 SOLO2 中 *gBRCA1/2*m PSR 患者关键次要研究终点结果总结

	奥拉帕利 300mg 片 bd (n=196)	安慰剂 (n=99)
OS（61%成熟度）		
事件数：患者总数（%）	116:196(59)	65:99 (66)
中位时间（月）（95% CI）	51.7 (41.5-59.1)	38.8 (31.4-48.6)
HR（95% CI） ^a	0.74 (0.54-1.00)	
P 值（双侧）	p=0.0537	
TFST（71%成熟度）		
事件数：患者总数（%）	139:196 (71)	86:99 (87)
中位时间（月）（95% CI）	27.4 (22.6-31.1)	7.2 (6.3-8.5)
HR (95% CI) ^a	0.37 (0.28-0.48)	
P 值*（双侧）	p<0.0001	
PFS2（40%成熟度）		
事件数：患者总数（%）	70:196 (36)	49:99 (50)
中位时间（月）（95% CI）	NR(24.1-NR)	18.4 (15.4-22.8)
HR (95% CI) ^a	0.50 (0.34-0.72)	
P 值（双侧）	p=0.0002	

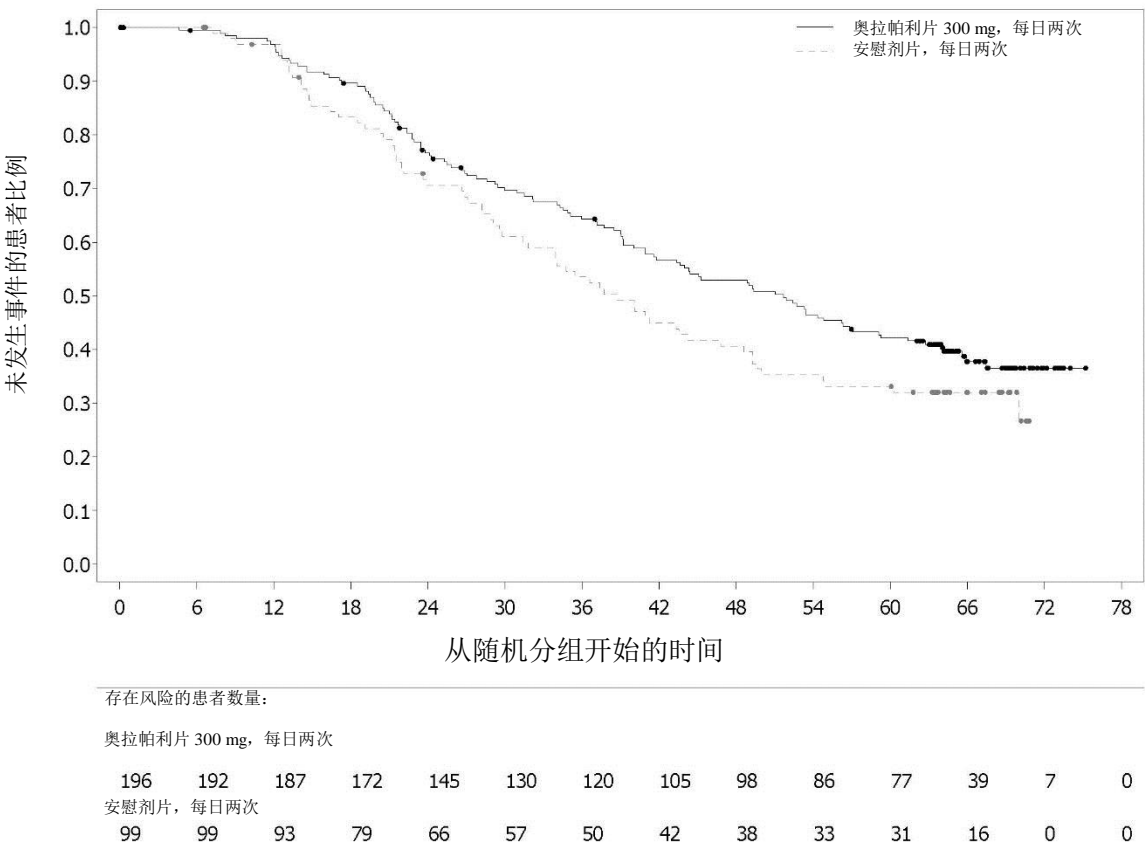
* 未控制多重性

^a HR 风险比。数值<1 支持奥拉帕利。采用 Cox 比例风险模型包括对既往铂类化疗的缓解应答 (CR 或 PR) 以及倒数第二次含铂化疗中至疾病进展的时间 (>6-12 个月和>12 个月) 作为协变量, 实施分析。

bd 每日两次; NR 未达到; CI 置信区间; PFS2 随机化至第二次疾病进展或死亡的时间; TFST 随机化至首次后续治疗开始或死亡的时间。

图 4

SOLO2 中 *gBRCA1/2m* PSR 卵巢癌患者的 OS 的 Kaplan-Meier 曲线
(61%成熟度)



在入选试验且具有可测量病灶（基线时的靶病灶）的患者中，奥拉帕利片组的客观缓解率为 41%，安慰剂组则为 17%。在接受奥拉帕利片治疗且入选研究时有病灶（基线时具有靶病灶或非靶病灶）的患者中，15.0% 发生完全缓解，而接受安慰剂的患者则有 9.1%。

患者自报结果（PRO）数据显示，根据 FACT-O 的 TOI 相对基线变化评估结果，奥拉帕利组患者与安慰剂组无差异。

SOLO2 研究 (D0816C00002) - 中国队列

中国患者作为单独队列加入 SOLO2 研究，共 32 名中国患者随机接受了本品 300mg（2×150mg 片剂）每日 2 次（n=22）或安慰剂片剂每日 2 次（n=10），直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。中国受试者均通过深圳华大临床检验中心进行检测确认为 *gBRCA* 突变。接受本品治疗的患者中位年龄为 49 岁（范围：37 岁至 65 岁），接受安慰剂治疗的患者中位年龄为 46.5 岁（范围：33 岁至 67 岁）。治疗组中 73% 的患

者和安慰剂组中 50% 的患者，ECOG 体力状况评分为 0。在所有患者中，随机入组前最后一次含铂化疗后达到完全缓解的患者占 59%，倒数第二次含铂化疗完成后至疾病进展的时间为 6-12 个月的患者占 56%。奥拉帕利组中大约 23% 的患者和安慰剂组中 20% 的患者既往接受过 3 线或 3 线以上的含铂治疗。在 SOLO2 中国队列中，本品与安慰剂相比显著改善患者的 PFS（研究者评估），HR 为 0.44（95% CI 0.17-1.19；p=0.0776；奥拉帕利组中位值为 13.8 个月 vs 安慰剂组 5.5 个月）（见表 6）。该结果与独立影像学评估的结果一致。患者生存期的数据尚未成熟（仅 19% 的患者发生了事件）。

表 6 SOLO2 中国队列 *gBRCA1/2m* PSR 卵巢癌患者的主要研究终点结果总结（研究者评估）

	奥拉帕利片 300mg 片 bd (n=22)	安慰剂 (n=10)
PFS（65.6%成熟度）		
事件数：患者总数（%）	14:22 (63.6)	7:10 (70.0)
中位时间（月）（95% CI）	13.8 (10.1, 16.6)	5.5 (3.2, 8.4)
风险比 HR（95% CI） ^a	0.44 (0.17, 1.19)	
P 值（双侧） ^a	p=0.0776	

^a HR 风险比，风险比基于未分层的比例风险模型。

PFS 无进展生存期

中国受试者的有效性和安全性与非中国受试者一致。

研究 19 (D0810C00019)

研究 19 是一项在接受过两次或两次以上铂类方案治疗后的 PSR 卵巢癌患者（包括输卵管癌或原发性腹膜癌患者）中评价奥拉帕利作为维持治疗安全性及有效性的随机、双盲、安慰剂对照 II 期试验。入组 265 例含铂化疗完成后达到缓解（CR 或 PR）的 PSR 高级别浆液性卵巢癌患者，按 1:1 进行随机化（奥拉帕利组 136 例，安慰剂组 129 例），接受奥拉帕利胶囊 400mg（8 x 50mg 片）每日两次（胶囊剂未在中国申报上市）或安慰剂直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。主要终点为研究者采用 RECIST 1.0 标准评估的 PFS。次要疗效终点包括 OS，疾病控制率（DCR，即确证的 CR/PR + SD [疾病稳定]），HRQoL 以及疾病相关症状。对 TFST 和 TSST 进行了探索性分析。

该研究入选倒数第二次含铂化疗完成后至疾病复发>6 个月的患者。入选要求不包括确定的 *BRCA1/2* 突变（对部分患者的 *BRCA* 突变状态进行了回顾性检测）。患者既往不得接受过奥拉帕利或其他 PARP 抑制剂治疗。允许患者既往接受过贝伐珠单抗治

疗，但随机化前采用的治疗方案中不得包括贝伐珠单抗。奥拉帕利治疗过程中发生疾病进展后，不得再接受奥拉帕利治疗。

采用当地检查或 Myriad CLIA 综合 BRACAnalysis® 检查进行血液胚系检测，或采用 Foundation Medicine 实施的检查对肿瘤样本进行检测，来鉴别 *BRCA1/2* 突变患者。在 7.4%（10/136）随机化患者的 *BRCA1/2* 基因中检出大片段重排。

奥拉帕利组和安慰剂组间的人口学和基线特征基本相似。两组中位年龄为 59 岁。86% 患者的卵巢癌为原发性肿瘤。奥拉帕利组中，44% 患者既往仅接受过二线治疗，56% 则接受过三线或以上治疗。安慰剂组中，49% 患者既往仅接受过二线治疗，51% 则接受过三线或以上治疗。大多数患者 ECOG 体能状况评分为 0（77%）。60% 患者无铂间期为 > 12 月，40% 则为 >6-12 个月。45% 患者对含铂化疗的应答反应为完全缓解，55% 患者则为部分缓解。在奥拉帕利组和安慰剂组中，分别有 6% 和 5% 患者既往接受过贝伐珠单抗治疗。

该研究达到主要研究终点，研究者评估的 PFS 奥拉帕利组较安慰剂组具有统计学意义的改善，HR 为 0.35（95% CI 0.25-0.49； $p < 0.00001$ ；奥拉帕利组中位值为 8.4 个月 vs 安慰剂组 4.8 个月）。最终 OS 分析时（成熟度为 79%，数据截止日期[DCO]为 2016 年 05 月 09 日），奥拉帕利与安慰剂的风险比为 0.73（95% CI 0.55-0.95； $p = 0.02138$ [未达到预先规定的显著性水平 < 0.0095]；奥拉帕利组中位值为 29.8 个月，安慰剂组为 27.8 个月）。在奥拉帕利治疗组中，23.5%（ $n = 32/136$ ）患者接受治疗时间 ≥ 2 年，而安慰剂组则有 3.9%（ $n = 5/128$ ）患者。尽管患者人数有限，但奥拉帕利组有 13.2%（ $n = 18/136$ ）患者接受治疗时间 ≥ 5 年，而安慰剂组则有 0.8%（ $n = 1/128$ ）。

预先计划的亚组分析发现 *BRCA1/2* 突变的卵巢癌患者（ $n = 136$ ，51.3%；包括 20 例确定为体细胞肿瘤 *BRCA1/2* 突变的患者）在奥拉帕利单药维持治疗中获益最大。在 *BRCA1/2* 野生型/意义不明的变异体（*BRCA1/2 wt/VUS*）患者中也观察到临床获益，尽管获益程度较小。亚组分析无多重检验。

研究 19 中 *BRCA1/2* 突变和 *BRCA1/2 wt/VUS* PSR 卵巢癌患者的主要研究终点结果总结请见表 7 和图 5。

表 7 研究 19 中 *BRCA1/2* 突变和 *BRCA1/2* wt/*VUS* PSR 卵巢癌患者的主要研究终点结果总结

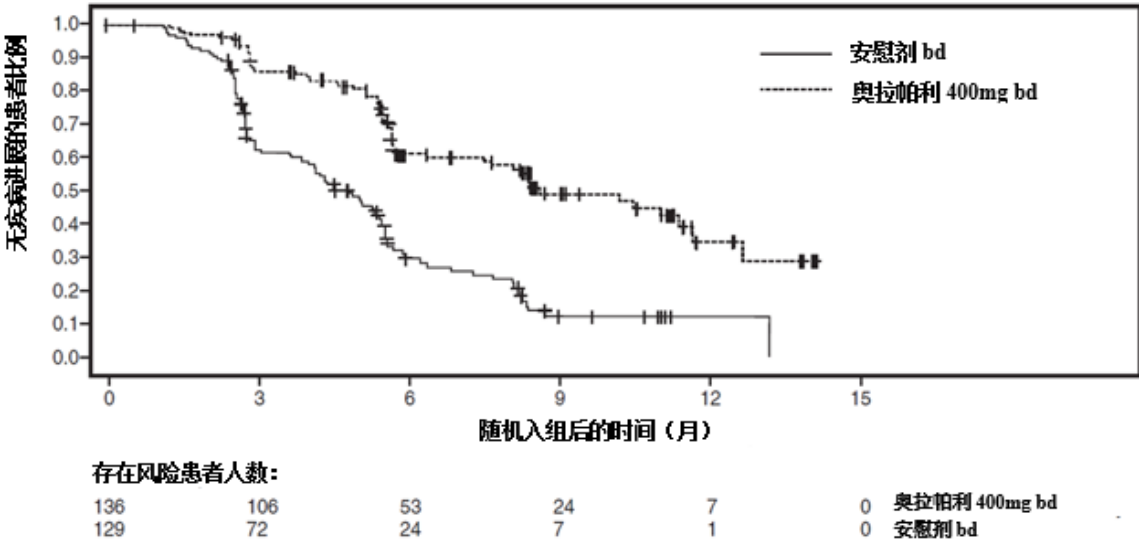
	所有患者 ^a		<i>BRCA1/2</i> 突变		<i>BRCA1/2</i> wt/ <i>VUS</i>	
	奥拉帕利 400mg 胶囊 bd	安慰剂	奥拉帕利 400mg 胶囊 bd	安慰剂	奥拉帕利 400mg 胶囊 bd	安慰剂
PFS-DCO 2010 年 06 月 30 日						
事件数：患者总数 (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
中位时间 (月) (95% CI)	8.4 (7.4-11.5)	4.8 (4.0-5.5)	11.2 (8.3-NR)	4.3 (3.0-5.4)	7.4 (5.5-10.3)	5.5 (3.7-5.6)
HR (95% CI) ^b	0.35 (0.25-0.49)		0.18 (0.10-0.31)		0.54 (0.34-0.85)	
P 值 (双侧)	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00745	

^a 所有患者包括以下亚组：*BRCA1/2*-突变、*BRCA1/2* wt/*VUS* 和 *BRCA1/2* 状态未知（11 例患者状态未知，在表格中不作为一个单独亚组）。

^b HR 风险比。数值<1 支持奥拉帕利。使用 Cox 比例风险模型进行分析，以治疗、种族血统、铂类敏感性以及末次铂类化疗后缓解作为效应因子。

wt (wild type) 野生型；*VUS* (variants of uncertain significance) 意义不明的变异体；bd 每日两次；PFS 无进展生存期；DCO 数据截止日期；CI 置信区间；NR 未达到。

图 5 研究 19：FAS 中 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线（58%成熟度-研究者评估）
DCO 2010 年 06 月 30 日



bd 每日两次；DCO 数据截止日期；FAS 全分析集；PFS 无进展生存期

研究 19 中 *BRCA1/2* 突变和 *BRCA1/2* wt/*VUS* PSR 卵巢癌患者的关键次要研究终点结果总结见表 8，所有患者总结见表 8 和图 6。

表 8 **研究 19 中 *BRCA1/2* 突变和 *BRCA1/2* wt/*VUS* PSR 卵巢癌患者的关键次要研究终点结果总结**

	所有患者 ^a		<i>BRCA1/2</i> 突变		<i>BRCA1/2</i> wt/ <i>VUS</i>	
	奥拉帕利 400mg 胶囊 bd	安慰剂	奥拉帕利 400mg 胶囊 bd	安慰剂	奥拉帕利 400mg 胶囊 bd	安慰剂
OS - DCO 2016 年 05 月 09 日						
事件数：患者总 数（%）	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
中位时间（月） （95% CI）	29.8 (26.9-35.7)	27.8 (24.9-33.7)	34.9 (29.2-54.6)	30.2 (23.1-40.7)	24.5 (19.8-35.0)	26.6 (23.1-32.5)
HR (95% CI) ^b	0.73 (0.55-0.95)		0.62 (0.42-0.93)		0.84 (0.57-1.25)	
P 值*（双侧）	p=0.02138		p=0.02140		p=0.39749	
TFST - DCO 2016 年 05 月 09 日						
事件数：患者总 数（%）	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
中位时间（月） （95% CI）	13.3 (11.3-15.7)	6.7 (5.7-8.2)	15.6 (11.9-28.2)	6.2 (5.3-9.2)	12.9 (7.8-15.3)	6.9 (5.7-9.3)
HR (95% CI) ^b	0.39 (0.30-0.52)		0.33 (0.22-0.49)		0.45 (0.30-0.66)	
P 值*（双侧）	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00006	

* 亚组分析或所有患者 TFST 均无多重检验策略。

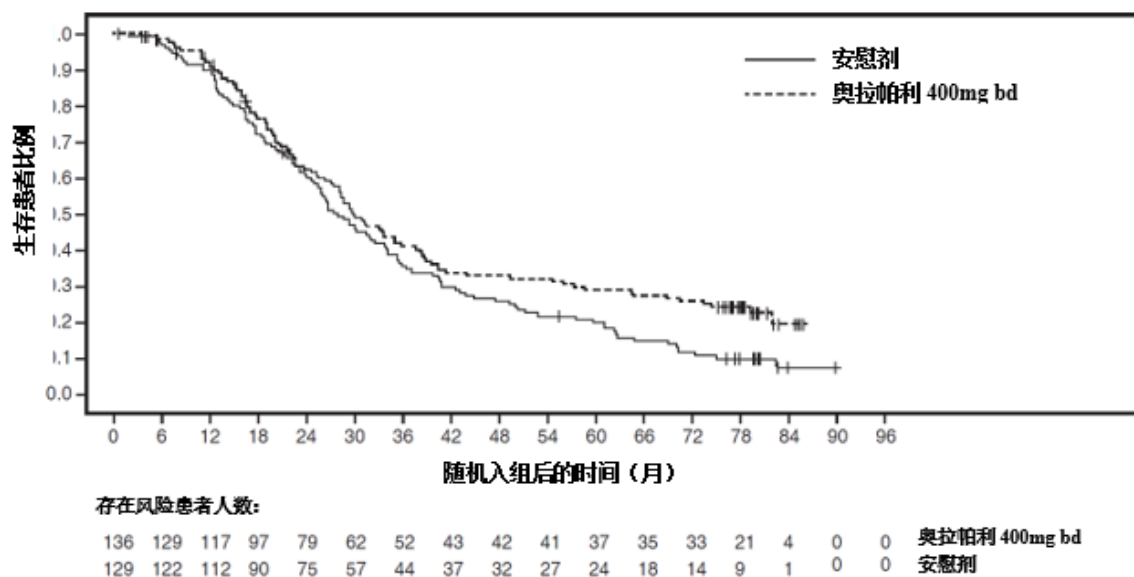
^a 所有患者包括以下亚组：*BRCA1/2* 突变、*BRCA1/2* wt/*VUS* 和 *BRCA1/2* 状态未知（11 例患者状态未知，在表格中不作为一个单独亚组）。

^b HR 风险比。数值<1 支持奥拉帕利。使用 Cox 比例风险模型进行分析，以治疗、种族、铂类敏感性以及末次铂类化疗后缓解作为效应因子。

^c *BRCA* 突变亚组中，安慰剂治疗组约四分之一（14/62；22.6%）患者后续接受 PARP 抑制剂治疗。

wt (wild type) 野生型；*VUS* (variants of uncertain significance) 意义不明的变异体；bd 每日两次；OS 总生存期；DCO 数据截止日期；CI：置信区间；TFST 从随机化至首次后续治疗或死亡的时间

图 6 研究 19: FAS 中 OS 的 Kaplan-Meier 曲线 (79%成熟度, DCO 2016 年 05 月 09 日)



bd 每日两次; DCO 数据截止日期; FAS 全分析集; OS 总生存期

患者自报结果 (PRO) 数据显示, 根据癌症治疗功能评估-卵巢癌总评分 (总 FACT-O) 试验结果指数 (TOI) 中的改善率和恶化率测定结果, 奥拉帕利组患者与安慰剂组无差异。

BRCA1/2 突变的转移性去势抵抗性前列腺癌

PROfound 研究

这是一项在转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 男性患者中研究奥拉帕利的安全性和疗效的随机、开放性、多中心 III 期试验, 该试验评价了奥拉帕利与研究者优先所选新型内分泌药物 (简称 NHA, 如恩扎卢胺或醋酸阿比特龙) 对照组的疗效。

患者需在既往 NHA 治疗转移性前列腺癌和/或 CRPC 期间发生进展。入选队列 A 的患者需存在有害或疑似有害 *BRCA1*, *BRCA2* 或 *ATM* 基因突变。具有其他基因突变的患者被随机分组至队列 B 中。

在该研究中, 387 例患者按 2:1 比例随机接受奥拉帕利 (300 mg[2 x 150 mg 片剂], 每日两次) 或对照药治疗。队列 A 中有 245 例患者 (奥拉帕利组 162 例, 对照组 83 例), 队列 B 中有 142 例患者 (奥拉帕利组 94 例, 对照组 48 例)。根据既往紫杉醇使用情况和可测量病灶的证据对患者进行分层。治疗持续至出现疾病进展为止。随机分组至对照组的患者在 BICR 评估出现确认的影像学进展后可选择换用奥拉帕利。根据前瞻性中心检测, 肿瘤中存在 *BRCA1m*、*BRCA2m* 的患者入组, 但使用当地检测结果

入组的 3 例患者除外。在 PROfound 研究携带 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变的 160 例患者中，114 例患者进行了回顾性检测，以确定 *BRCA1/2* 突变为胚系或体系来源。上述患者胚系血样中，鉴别出 63 例 *BRCA1/2* 突变，因此确定已鉴别血样为胚系来源。其余 51 例患者的胚系血样中未检出肿瘤 *BRCA1/2* 突变，因此确定 *BRCA1/2* 突变来源于体系。其余 46 例患者突变来源是否为体系或胚系未知。

携带 *BRCA1/2* 突变患者的人口学和基线特征在奥拉帕利组和对照组之间基本相似。奥拉帕利组和对照组患者的中位年龄分别为 68 岁和 67 岁。奥拉帕利组中患者既往接受的治疗包括：71% 紫杉醇、41% 恩扎卢胺、37% 醋酸阿比特龙、20% 恩扎卢胺和醋酸阿比特龙。对照组中患者既往接受的治疗包括：60% 紫杉醇、50% 恩扎卢胺、36% 醋酸阿比特龙、14% 恩扎卢胺和醋酸阿比特龙。奥拉帕利组 58% 的患者和对照组 55% 的患者在进入研究时存在可测量的病灶。奥拉帕利组中出现骨、淋巴结、呼吸道和肝转移的患者比例分别为 89%、62%、23% 和 12%，对照组分别为 86%、71%、16% 和 17%。两个治疗组中大多数患者的 ECOG 为 0 或 1 分（93%）。奥拉帕利组中基线疼痛评分（BPI-SF 最严重疼痛）为 0~<2（52%）、2~3（10%）或 >3（34%），对照组为 0~<2（45%）、2~3（7%）或 >3（45%）。奥拉帕利组的中位基线 PSA 为 57.48 µg/L，对照组为 103.95 µg/L。

本研究的主要终点为 BICR 使用 RECIST 1.1（软组织）和前列腺癌工作组（PCWG3）（骨）标准确定的队列 A 中的影像学无进展生存期（rPFS）。关键次要终点包括：BICR 评估确认的客观缓解率（ORR）、队列 A+B 的 BICR 评估确认的 rPFS、至疼痛进展的时间（TTPP）和总生存期（OS）。

研究表明，队列 A 中奥拉帕利组经 BICR 评估的 rPFS 和最终 OS 与对照组相比改善，具有统计学显著性。

BRCA1/2 突变患者的结果见表 9。在 *BRCA1/2m* 患者中，与研究者所选 NHA 组相比，奥拉帕利组经 BICR 评估的 rPFS 改善，具有统计学显著性（见图 7）。OS 的最终分析表明，与对照组相比，随机分组至奥拉帕利组的 *BRCA1/2m* 患者的 OS 改善，名义上具有统计学意义（见图 8）。

表 9 PROfound 中 *BRCA1/2* 突变 mCRPC 患者的关键疗效结果总结

	奥拉帕利 300 mg bd (N=102)	研究者所选 NHA 治疗 (N=58)
经 BICR ^{a,b,c} 评估的 rPFS，DCO 为 2019 年 06 月 04 日		
事件数量/患者总数（%）	62/102（61） ^c	51/58（88） ^c
中位 rPFS（95% CI）[月]	9.8（7.6， 11.3）	3.0（1.8， 3.6）
HR（95% CI） ^c	0.22（0.15， 0.32）	
经 BICR 评估确认的 ORR ^a		
客观缓解者数量/基线时具有可测量病灶的患者总数（%）	25/57（44）	0/33（0）
比值比（95% CI）	NC（NC， NC）	
OS ^a DCO 为 2020 年 03 月 20 日 ^c		
事件数量/患者总数（%）	53/102（52）	41/58（71）
中位 OS（95% CI）[月]	20.1（17.4， 26.8）	14.4（10.7， 18.9）
HR（95% CI）	0.63（0.42， 0.95）	

^a 未控制多重性

^b rPFS 的成熟度为 71%

^c 采用 Cox 比例风险模型计算队列 A+B 的 HR 和 CI，该模型包含治疗项、*BRCA1/2* 突变（有或无）项和治疗-*BRCA1/2* 突变状态相互作用项。

bd 每日两次；BICR 盲态独立中心阅片；CI 置信区间；HR 风险比；NC 无法计算；NHA 新激素药物；ORR 客观缓解率；OS 总生存期；rPFS 影像学无进展生存期

图 7 *BRCA1/2*m 患者：rPFS 的 Kaplan-Meier 曲线（由 BICR 评估）

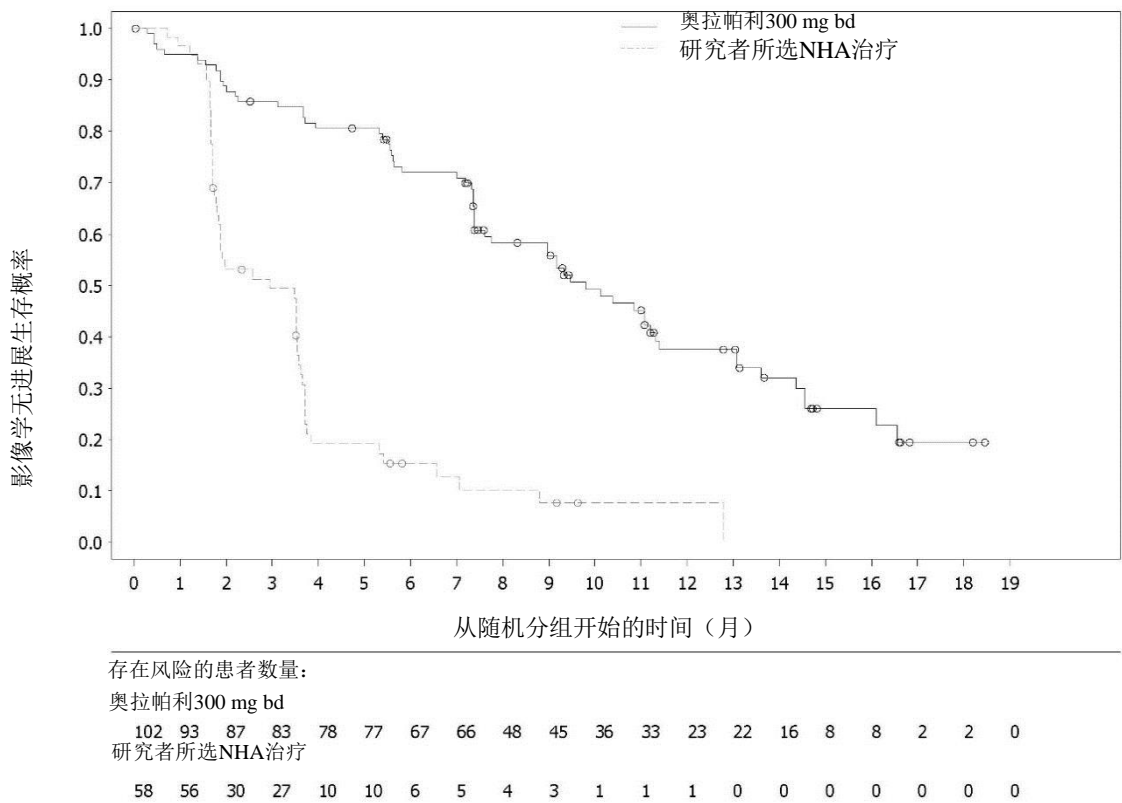
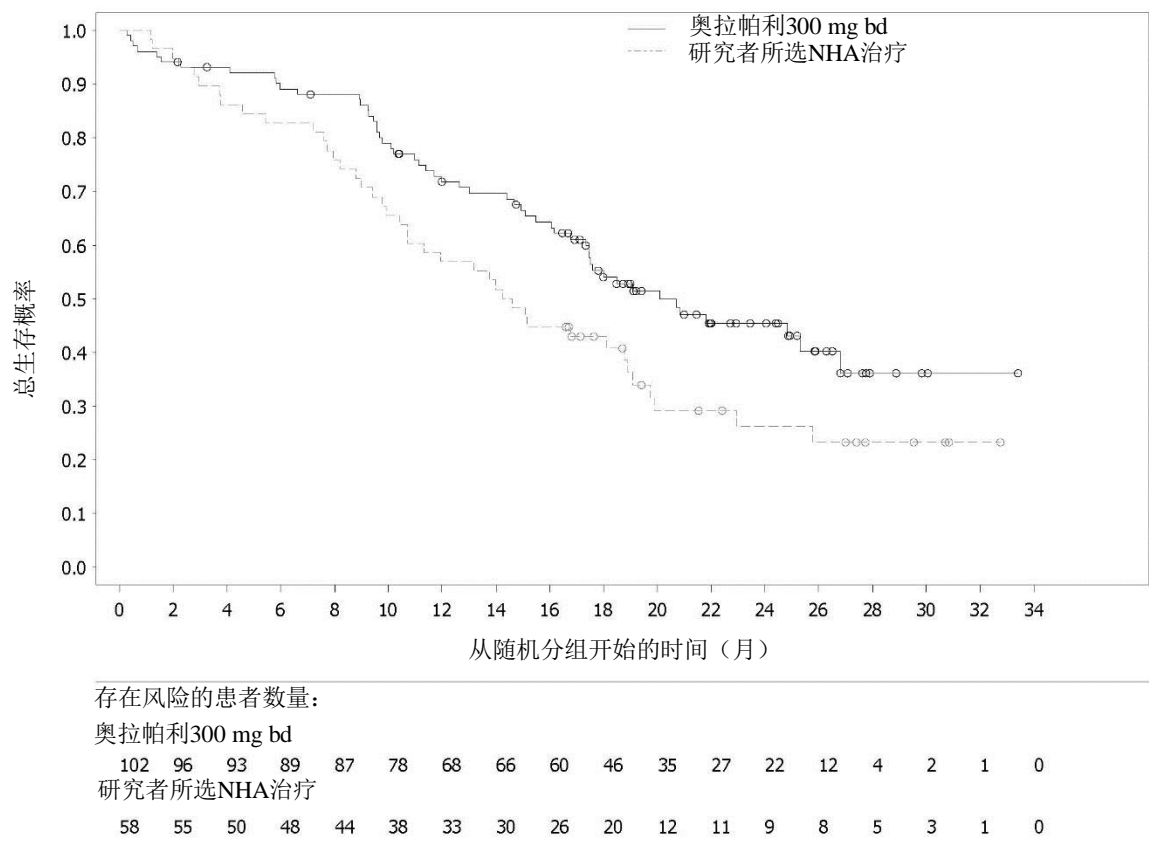


图 8 *BRCA1/2*m 患者：OS 的 Kaplan-Meier 曲线



【药理毒理】

药理作用

奥拉帕利是一种聚 ADP 核糖聚合酶（PARP，包括 PARP1、PARP2 和 PARP3）抑制剂。PARP 酶参与正常的细胞功能，如 DNA 转录和 DNA 修复。试验结果显示，奥拉帕利在体外可抑制肿瘤细胞系的增殖，在体内可抑制人体肿瘤小鼠异种移植瘤的生长，单药治疗或铂类化疗后用药均有效。当细胞系和小鼠移植瘤模型中存在 *BRCA* 相关的 DNA 损伤同源重组修复缺陷或者非 *BRCA* 相关的、铂类化疗应答相关的 DNA 损伤同源重组修复缺陷时，奥拉帕利给药后可产生更强的细胞毒和肿瘤抑制作用。体外研究显示奥拉帕利的细胞毒作用可能涉及 PARP 酶活性抑制以及 PARP-DNA 复合物形成增加，从而导致 DNA 损伤和癌细胞死亡。

毒理研究

遗传毒性：奥拉帕利 Ames 试验结果为阴性，中国仓鼠卵巢（CHO）细胞染色体畸变试验和大鼠骨髓微核试验结果阳性，可见染色体断裂作用，与奥拉帕利药理作用引起的基因组不稳定一致，提示奥拉帕利可能对人具有遗传毒性。

生殖毒性：在一项雌性大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，交配前 14 天至妊娠第 6 天经口给予奥拉帕利，剂量高达 15mg/kg/天（母体全身暴露量约为临床推荐剂量下人体暴露量[AUC_{0-24h}]的 7%）时，对交配和生育力未见影响，但可引起着床后流产增加。

在一项雄性大鼠生育力试验中，经口给予奥拉帕利，当给药剂量高达 40mg/kg/天（全身暴露量约为临床推荐剂量下人体暴露量[AUC_{0-24h}]的 5%），给药时间至少 70 天时，奥拉帕利对大鼠交配和生育力未见影响。

在一项胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠在器官形成期经口给予奥拉帕利 0.05 和 0.5mg/kg/天。给药剂量为 0.5mg/kg/天（母体全身暴露量约为临床推荐剂量人体暴露量[AUC_{0-24h}]的 0.18%）时可见胚胎-胎仔毒性，包括着床后流产增加和眼（无眼、小眼）、椎骨/肋骨（额外肋骨或骨化中心、椎弓、肋骨和胸骨融合或缺失）、颅骨（枕骨外融合）和膈膜（疝）严重畸形。其他异常或变异包括骨化不全或缺失（椎骨/胸骨、肋骨、四肢）以及椎骨/胸骨、骨盆带、肺、胸腺、肝脏、输尿管和脐动脉异常。给药剂量为 0.05mg/kg/天时，上述眼部、肋骨和输卵管异常的发生率较低。

致癌性：尚未进行相关研究。

【药代动力学】

奥拉帕利的剂型包括片剂和胶囊（胶囊剂未在中国申报上市）。片剂剂型的口服生物利用度高于胶囊剂型。群体药代动力学分析已证实 300mg 片剂每日 2 次给药后稳态暴露量（AUC）比 400mg 胶囊每日 2 次给药后高 77%。300mg 片剂单次给药后奥拉帕利 AUC 和 C_{max} 的几何平均值分别为 42.0 μg·h/mL（n = 204）和 5.8 μg/mL（n = 204），300mg 片剂每日 2 次给药后稳态 AUC 和 C_{max} 的几何平均值分别为 49.0 μg·h/mL（n = 227）和 7.7 μg/mL（n = 227）。奥拉帕利 PK 呈时间依赖性，多次给药后稳态清除率降低 15%。

吸收

奥拉帕利口服给药后，吸收迅速，通常在给药后 1.5 小时达到中位血浆峰浓度。300mg 片剂每日 2 次重复给药达稳态后，观察到 AUC 平均蓄积比为 1.8。

当剂量范围为 25mg 至 450mg 时，奥拉帕利全身暴露量（单剂量 AUC）约随剂量成比例增加，在相同剂量范围内， C_{\max} 增加略低于剂量增加比例。

本品与高脂饮食同服，奥拉帕利的吸收速率减慢（ t_{\max} 延迟 2.5 小时），但未显著改变奥拉帕利吸收程度（平均 AUC 增加约 8%）。

分布

奥拉帕利 300mg 单次给药后，奥拉帕利表观分布容积平均值（ \pm 标准差）为 158 ± 136 L。奥拉帕利体外蛋白结合率约为 82%。

代谢

在体外研究中，已证实 CYP3A4/5 是主要负责奥拉帕利代谢的酶。

在女性患者中， ^{14}C -奥拉帕利口服给药后，血浆中循环的放射性大部分（70%）为原型奥拉帕利。 ^{14}C -奥拉帕利广泛代谢，在尿液和粪便中原型药物分别占 15% 和 6%。大多数代谢归因于氧化反应以及产生的许多成份进行随后的葡糖苷酸或硫酸结合。

排泄

奥拉帕利 300mg 单次给药后，血浆终末半衰期平均值（ \pm 标准差）为 14.9 ± 8.2 小时，表观血浆清除率为 7.4 ± 3.9 L/h。

在 ^{14}C -奥拉帕利单次给药后，86% 给予的放射性在 7 天采集期内回收，44% 经尿液，42% 经粪便。大多数物质以代谢产物排泄。

特殊人群

在群体药代动力学分析中，患者年龄、性别、体重或种族（包括白种人、中国和日本）并不是显著协变量。

肝功能损害

在一项肝功能损害试验中，与肝功能正常的患者（ $n=13$ ）相比，轻度肝功能损害患者（Child-Pugh 分级 A； $n=10$ ）服用奥拉帕利后，平均 AUC 增加 15%，平均 C_{\max} 增加 13%；中度肝功能损害患者（Child-Pugh 分级 B； $n=8$ ）服用奥拉帕利后，平均 AUC 增加 8%，平均 C_{\max} 下降 13%。肝功能损害对奥拉帕利蛋白结合率无影响，因此，总血浆暴露量代表游离药物。尚无重度肝功能损害（Child-Pugh 分级 C）患者中的数据。

肾功能损害

在一项肾功能损害试验中，与肾功能正常的患者（ $\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 81$ mL/min； $n=12$ ）相比，轻度肾功能损害患者（根据 Cockcroft-Gault 方程定义， $\text{CL}_{\text{Cr}} = 51-80$ mL/min；

n=13) 服用奥拉帕利后, 平均 AUC 增加 24%, 平均 C_{\max} 增加 15%; 中度肾功能损害患者 ($CL_{cr} = 31-50 \text{ mL/min}$; n=13) 服用奥拉帕利后, 平均 AUC 和 C_{\max} 分别增加 44% 和 26%。没有证据显示奥拉帕利血浆蛋白结合程度与肌酐清除率之间存在相关性。尚无重度肾功能损害或终末期肾病患者 ($CL_{cr} \leq 30 \text{ mL/min}$) 的数据。

【贮藏】

30℃ 以下保存。

【包装】

铝-铝泡罩包装, 每盒 56 片 (7 板)

铝-铝泡罩包装, 每盒 112 片 (14 板)

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20190240

【批准文号】

H20180048, H20180049

【药品上市许可持有人】

公司名称: AstraZeneca AB

注册地址: SE-151 85 Sodertalje, 瑞典

【生产企业】

生产厂: AbbVie Limited

地址: Carretera 2, KM 58.0, Cruce Davila, Barceloneta, PR00617, Puerto Rico, United States

【包装厂】

名称: AstraZeneca UK Limited

地址: Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom

【境内联系机构】

名称：阿斯利康（无锡）贸易有限公司

地址：无锡市新吴区净慧东路汇融商务广场 E 楼（5 号楼）

邮政编码：214028

质量投诉电话：400 828 1755, 800 828 1755

产品信息免费咨询电话：400 820 8116, 800 820 8116

传真：021-38723255

网址：www.astrazeneca.com.cn