

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.12.18.	접수번호	20180317714 20180316663
신청구분	신약		
신청인(회사명)	한국아스트라제네카(주)		
제품명	린파자정100밀리그램(올라파립) 린파자정150밀리그램(올라파립)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	올라파립(수248-11-ND, 수248-12-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	<input type="checkbox"/> 전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	린파자정100밀리그램 : 1약 1정(414mg)중 올라파립(별규) 100mg 린파자정150밀리그램 : 1약 1정(618mg)중 올라파립(별규) 150mg		
신청사항	효능효과	<p>난소암</p> <p>이 약은 다음에 대해 단독 요법으로 사용된다:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법 · 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 백금민 감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법 <p>유방암</p> <p>이 약은 다음에 대해 단독 요법으로 사용된다:</p> <p>이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 이 환자들은 수술 전 보조요법, 수술 후 보조 요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.</p>	
		<p>성인에 대한 용량</p> <p>이 약의 권장 용량은 300 mg (150 mg 정)씩 1일 2회 투여하는 것으로, 이는 1일 총 용량 600mg에 해당한다. 용량 감소를 위해 100 mg 정이 공급된다.</p>	

	<p>투여 기간</p> <p>새로 진단된 진행성 난소암의 유지 요법: 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암은 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단해야 한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 볼 때 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단되는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다. 백금민감성 재발성 난소암 및 전이성 HER2-음성 유방암: 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 또는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자들의 경우, 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약은 50mg 캡슐로도 공급된다. 특정 용법 정보는 캡슐의 표시 사항을 참고한다. 린파자 캡슐(50 mg)과 린파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자 캡슐(50mg)을 린파자 정제(100mg 및 150mg)와 대체하여 사용해서는 안된다.</p> <p>투여 누락</p> <p>만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다.</p> <p>용량 조절</p> <p>이상반응이 발현되는 경우</p> <p>이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다.</p> <p>권장되는 감량 용법은 250 mg(150mg 정제 1정과 100mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 500mg에 해당)이다.</p> <p>추가적인 감량이 필요한 경우, 200mg(100mg정제 2정)씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다.</p> <p>CYP3A 억제제와 병용하는 경우</p> <p>강한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용 투여는 권장되지 않으며, 대체 치료법이 고려되어야 한다. 만약 강한 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 100mg(100mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 200mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다. 만약 중등도 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 150mg(150mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 300mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다 (4. 상호작용 항 참고).</p>
--	--

		투여 방법 경구용. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나, 부수거나, 녹이거나 분할 해서는 안된다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.		
최종 허가 사항	허가일자	2019.10.29.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	린파자캡슐(유럽, 미국, 스위스 등 약 50개국에서 승인, 50mg) 미국(난소암 '17, 유방암 '18), 유럽('18), 일본('18)			
허가부서	융복합혁신제품지원단	허가담당자	엄숙현, 도원임, 오정원	
심사부서	종양약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 정명아, 박창원 (기시) 구민지, 송영미, 김영림 (위해성) 전설희, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희	
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	강성인, 이기철, 최희정, 이수정	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

난소암

- 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법
- 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

유방암

이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.

○ 용법·용량

이 약은 300 mg (150 mg 2정)씩 1일 2회 경구투여한다(1일 총 용량 600 mg).

투여 기간

진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암은 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 볼 때 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단하는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다.

백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 또는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자들의 경우, 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.

린파자 캡슐(50 mg)과 린파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자 캡슐(50mg)을 린파자 정제(100mg 및 150mg)와 대체하여 사용해서는 안 된다.

투여 누락

만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다.

용량 조절

이상반응이 발현되는 경우

이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다.

권장되는 감량 용법은 250 mg(150mg 정제 1정과 100mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 500mg에 해당)이다.

추가적인 감량이 필요한 경우, 200mg(100mg정제 2정)씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다.

CYP3A 억제제와 병용하는 경우

강한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용 투여는 권장되지 않으며, 대체 치료법을 고려한다. 만약 강한 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 100mg(100mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 200mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다. 만약 중등도 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 150mg(150mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 300mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다 (4. 상호작용 항 참고).

투여 방법

이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나, 부수거나, 녹이거나 분할해서는 안 된다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.

진단

새로 진단된 진행성 난소암의 유지 요법: 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 유방암 감수성 유전자(BRCA) 변이가 확인되어야 한다 (배선 또는 종양 검사에 의해 확인). BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

전이성 HER2-음성 유방암: 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 배선(g)BRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수이형성 증후군/급성 골수성 백혈병

장기간 생존 추적조사를 포함하여 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료한 환자의 골수이형성 증후군/급성 골수성 백혈병 발생률은 1.5% 미만이었으나 대부분의 사례는 치명적 결과를 가져왔다. 모든 환자는 이전에 백금기반 항암화학요법을 투여 받아 골수이형성 증후군/급성 골수성 백혈병 발생에 대한 잠재적 기여 인자를 가지고 있었다. 또한 많은 환자가 DNA를 손상시킬 수 있는 다른 치료를 받았다. 대부분의 보고는 gBRCA 변이(germline BRCA mutation)를 동반한 환자들에게서 나타났고, 일부 환자들은 하나 이상의 원발성 암 또는 골수 이형성 병력이 있었다. 이 약 투여 중 골수이형성 증후군 또는 급성 골수성 백혈병이 확인된 경우, 이 약을 중단하고 환자를 적절히 치료해야 한다. 추가적인 항암 요법이 권장되는 경우 이 약을 중단해야 한다.

2) 폐렴

폐렴은 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료받은 환자의 1.0% 미만에서 나타났다. 폐렴에 대한 보고는 일관된 임상 양상을 나타내지 않았고, 다수의 선행요인(폐의 암 및/또는 전이, 기저 폐질환, 흡연 이력, 및/또는 이전의 화학요법 및 방사선요법)에 의해 교란되었다. 임상 시험에서 이 약을 다른 요법과 병용하였을 때, 치명적 결과를 나타낸 사례가 있었다. 환자에게 호흡곤란, 기침 및 열과 같은 호흡기 증상이 새로이 나타나거나 악화된 경우, 또는 비정상적인 흉부 방사선 소견이 관찰된 경우, 이 약의 투여를 중단하고 즉시 검사를 시작하여야 한다. 폐렴이 확인된 경우, 이 약 치료를 중단하고 적절

하게 환자를 치료해야 한다.

3) 배태자 독성

이 약의 약물 기전(PARP 저해)에 의해, 이 약을 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 랫트를 대상으로 수행한 비임상시험에서 올라파립은 인체 권장용량에서 예상되는 노출량 1일 2회 300mg 이하 용량 투여 시 배태자 생존에 유해한 효과를 보이고 주요한 태자 기형을 유발하였다. 이 약은 임신 중 사용해서는 안 된다. 만약 환자가 이 약을 투여 받는 동안 임신을 하면, 환자에게 이 약이 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험을 알려야 한다. 가임여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 남성 환자와 가임여성 파트너는 이 약 투여 기간 및 투여 완료 후 3개월간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

2. 이상반응

1) 약물이상반응에 대한 전반적 요약

올라파립 단독 요법은 중증도가 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE 1 또는 2)이고 치료 중단을 요하지 않는 실현실 수치 및/또는 임상 진단과 관련되었다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응

안전성 프로파일은 임상시험에서 권장용량으로 이 약 단독요법을 받은 고령암 환자 1826명으로부터의 통합 자료에 근거한다.

다음 이상반응이 이 약 단독요법 투여 환자를 대상으로 한 환자 노출이 알려진 완료된 임상시험에서 확인되었다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 선호용어에 따라 '표1'에 정리하였다. 각 기관계 분류 내에서 선호 용어는 빈도가 높은 순, 중대함 순으로 정리하였다. 이상반응 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$), 그리고 매우 드물게(<1/10,000 및 단일 보고 포함).

표 1 임상 시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	MedDRA 이상반응	CIOMS 기술/ 전반적 빈도 (모든 CTCAE 등급)	CTCAE grade 3 이상의 빈도
혈액 및 림프계	빈혈 ^a	매우 흔하게	매우 흔하게
	호중구 감소증 ^a	매우 흔하게	흔하게
	백혈구 감소증 ^a	매우 흔하게	흔하게
	혈소판 감소증 ^a	매우 흔하게	흔하게
	림프구 감소증 ^a	흔하게	흔하지 않게
면역계	발진 ^a	흔하게	-
	과민증 ^a	흔하지 않게	-
	피부 염 ^a	흔하지 않게	-
대사 및 영양	식욕 부진	매우 흔하게	흔하지 않게
신경계	어지러움	매우 흔하게	흔하지 않게
	두통	매우 흔하게	흔하지 않게
	이상미각	매우 흔하게	-
호흡, 흉부 및 종격	기침 ^a	매우 흔하게	흔하지 않게
위장관계	호흡곤란 ^a	매우 흔하게	흔하게
	구토	매우 흔하게	흔하게
	설사	매우 흔하게	흔하게
	구역	매우 흔하게	흔하게
	소화불량	매우 흔하게	-
	구내염 ^a	흔하게	흔하지 않게
	상복부 통증	매우 흔하게	흔하지 않게
전신	피로(무력증 포함)	매우 흔하게	흔하게
실험실적 수치	혈중 크레아티닌 증가	흔하게	흔하지 않게
	평균 적혈구 용적 증가	흔하지 않게	-

^a 빈혈은 선호 용어로 빈혈, 대적혈구성 빈혈, 적혈구 감소증, 혜마토크릿 감소, 혜모글로빈 감소, 정상색소 빈혈, 정상색소 정적혈구성 빈혈, 정적혈구성 빈혈 및 적혈구 수 감소를 포함한다; 호중구 감소증은 선호 용어로 무과립구증, 열성 호중구 감소증, 과립구 수 감소, 과립구 감소증, 특발성 호중구 감소증, 호중구 감소증, 호중구 감소성 감염, 호중구 감소성 패혈증 및 호중구 수 감소를 포함한다.; 혈소판 감소증은 선호 용어로 혈소판 수 감소, 혈소판 생성 감소, 혈소판 용적 감소, 및 혈소판 감소증을 포함한다; 백혈구 감소증은 선호 용어로 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소를 포함한다; 림프

구 감소증은 선호 용어로 B 림프구 수 감소, 림프구 수 감소, 림프구 감소증 및 T 림프구 수 감소를 포함한다; 기침은 선호 용어로 기침 및 객담성 기침을 포함한다; 발진은 선호 용어로 박탈성 발진, 전신 홍반성 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반점성 발진, 반점 구진성 발진, 구진성 발진 및 소양성 발진을 포함한다; 과민 반응은 선호 용어로 약물 과민 반응 및 과민반응을 포함한다; 피부염은 선호 용어로 피부염, 알러지성 피부염, 박탈성 피부염을 포함한다. 호흡 곤란은 선호 용어로 호흡 곤란 및 운동성 호흡 곤란을 포함한다; 구내염은 선호 용어로 아프타성 궤양, 구강 궤양 및 구내염을 포함한다.

3) 일부 이상반응에 대한 설명

혈액학적 독성

빈혈 및 다른 혈액학적 독성은 대체로 낮은 등급(CTCAE grade 1 또는 2)이었으나 CTCAE grade 3 이상의 보고가 있었다. 빈혈이 임상시험에서 보고된 가장 흔한 CTCAE grade 3 이상의 이상반응 이었고 첫 번째 발현은 일반적으로 치료 첫 3개월 내에 보고되었다. 올라파립과 헤모글로빈 감소 사이의 노출-반응 관계가 입증되었다. 이 약의 임상시험에서 베이스라인 대비CTCAE grade 2 이상의 변화(감소) 발생률은 헤모글로빈이 20%, 절대 호중구가 20%, 혈소판이 5%, 림프구가 30%, 백혈구가 20%이었다 (모두 근사치 %).

낮거나 정상인 베이스라인에서 정상의 상한을 초과하는 평균 적혈구 용적 증가의 발생률은 약 55%이었다. 치료 중단 이후 정상 수준으로 되돌아가고 임상적 결과가 나타나지 않았다.

투여 기간 동안 투여 중단 또는 감량 및/또는 추가 투여를 필요로 할 수 있는 임상적으로 유의한 지표의 변화를 관찰하기 위해 전혈구검사를 베이스라인과 치료 첫 12개월 동안 매월 진행하고, 이후 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

기타 실험실적 소견

이 약의 임상시험에서, 혈중 크레아티닌의 베이스라인 대비 CTCAE grade 2 이상의 변화(상승)를 나타낸 비율은 약 10%였다. 이중맹검 위약대조 시험에서 얻어진 자료는 베이스라인에서 최대 23%의 중간값 증가를 보였고, 이는 시간 경과에 따라 일정하게 유지되고, 치료 중단 후 임상적 후유증 없이 베이스라인으로 되돌아갔다. 베이스라인에서 크레아티닌 수치는 90%의 환자에서 CTCAE grade 0이었고, 10%에서 CTCAE grade 1이었다.

구역 및 구토

구역은 매우 초기에 일반적으로 보고되어 대부분의 환자에서 이 약 치료 첫 달에 최초 발현되었다. 구토는 초기에 보고되어, 대부분의 환자에서 이 약 투여 첫 2개월 내에 최초 발현되었다. 구역과 구토는 대부분의 환자에서 간헐적으로 보고되었다.

3. 일반적 주의

1) 진행성 유방암으로 백금계 항암화학요법을 받던 중 질병이 진행한 환자에서 이 약의 임상적 경험은 없다.

2) 이 약의 투여는 항암제 사용 경험이 있는 전문의에 의해 시작되고 감독 하에 실시되어야 한다.

3) 혈액학적 독성

올라파립 투여 환자에 대하여 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE grade 1 또는 2)의 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 림프구 감소증에 대한 임상 진단 및/또는 검사 결과를 포함한 혈액학적 독성이 보고되었다. 환자는 이전 항암 요법으로 유발된 혈액학적 독성에서 회복될 때까지 이 약 치료를 시작하지 말아야 한다(헤모글로빈, 혈소판, 호중구 수치가 CTCAE grade 1 이하가 되어야 함). 치료 중 지표의 임상적으로 유의한 변화를 관찰하기 위하여 전혈구검사를 베이스라인과 치료 첫 12개월 동안 매월 진행하고 이후 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

환자에서 중증의 혈액학적 독성 또는 수혈 의존성이 나타난 경우, 이 약 치료는 중단되어야 하며, 적절한 혈액학적 검사가 시작되어야 한다. 이 약 투여 중단 4주 후에도 혈액 지표가 임상적으로 비정상으로 유지되는 경우, 골수 분석 및/또는 혈액 세포학적 분석이 권장된다.

4) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

운전 및 기계 조작 능력에 대한 올라파립의 영향을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 이 약 투여 중 무력증, 피로, 어지러움이 보고되었으며, 이러한 증상을 경험한 환자는 운전 또는 기계 조작 시 주의하여야 한다.

4. 상호작용

1) DNA 손상 약물을 비롯한 다른 항암제와 병용한 올라파립에 대한 임상 시험은 골수억제 독성의 상승 및 연장을 보여준다. 이 약 단독 요법의 권장 용량은 골수억제성 항암제와 병용하는 경우에는 적합하지 않다.

2) 다른 약이 올라파립에 미치는 영향

강한~중등도의 CYP3A 억제제

CYP3A4/5는 올라파립의 대사적 제거를 주로 담당하는 동종효소이다. 올라파립과 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸)와의 병용투여는 올라파립 Cmax 를 42% 증가시키고, AUC를 170% 증가시켰다. 따라서 이트라코나졸, 텔리스로마이신, 클래리스로마이신 또는 프로테아제 저해제와 병용하는 리토나비어나 코비시스스타트, 인디나비어, 사퀴나비어, 넬피나비어, 보세프레비어, 텔라프레비어와 같은 강한 CYP3A 억제제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

생리학 기반 약동학적 모델(Physiologically-based pharmacokinetic modelling)에 의하면, 중등도의 억제제가 올라파립의 청소율을 변화시키므로, 시프로프록사신, 에리스로마이신, 딜티아젬, 플루코나졸, 베라파밀과 같은 중등도의 CYP3A 억제제와 올라파립의 병용투여는 권장되지 않는다.

만약 강한~중등도의 CYP3A 억제제가 병용투여되어야 한다면, 이 약은 감량되어야 한다.

자몽주스는 CYP3A 억제제이므로 올라파립 치료 중 자몽주스는 권장되지 않는다.

강한~중등도의 CYP3A 유도제

올라파립과 강한 CYP3A 유도제(리팜피신)와의 병용 투여는 올라파립의 C_{max} 를 71% 감소시키고, AUC를 87% 감소시킨다. 따라서, CYP3A 유도제는 올라파립의 임상적 효과를 크게 감소시킬 수 있으므로, 페니토인, 리파부틴, 리팜핀(리팜피신), 리파펜틴, 카바마제핀, 네비라핀, 페노바르비탈, 세인트존스워트(Hypericum perforatum) 등과 같은 강한 유도제와 올라파립의 병용 투여는 권장되지 않는다.

생리학 기반 약동학적 모델에 따르면, 중등도의 CYP3A 유도제는 올라파립의 AUC를 약 60% 감소시킨다. 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐 및 나프실린과 같은 중등도 CYP3A 유도제와 올라파립의 병용투여는 권장되지 않는다. 만약 중등도 CYP3A 유도제가 병용투여 되어야 한다면, 의사는 이 약의 효능 감소 가능성을 인지하고 있어야 한다.

3) 올라파립이 다른 약에 미치는 영향

CYP 상호작용

CYP3A4의 유도와 억제는 모두 *in vitro*에서 확인되었다. 하지만, 생리학 기반 약동학적 모델 시뮬레이션 및 임상 자료는 *in vivo*에서 올라파립의 순 영향이 CYP3A의 약한 억제임을 시사한다. 따라서, 민감한 CYP3A 기질 또는 좁은 치료적 마진을 가지는 기질(예. 심바스타틴, 시사프라이드, 사이클로스포린, 맥각 알칼로이드류, 펜타닐, 피모짓, 시룰리무스, 타크롤리무스, 쿠에티아핀)과 올라파립이 병용투여 될 때는 주의를 기울여야 한다. 좁은 치료적 마진을 가지는 CYP3A 기질과 올라파립이 동시에 투여될 때에는 적절한 임상적 모니터링이 권장된다.

*In vitro*에서 CYP1A2 및 2B6이 유도된다고 알려져 있고, 그 중 CYP2B6이 가장 임상적으로 명백한 수준으로 유도되는 것으로 나타났다. 따라서, 올라파립과의 병용투여는 이러한 대사적 효소의 기질들에 대한 노출을 감소시킬 수 있다.

약물수송체 상호작용

올라파립은 또한 OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 및 MATE2K의 *in vitro* 억제제이다. 이것의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았으나, 올라파립이 OATP1B1의 기질(예. 보센탄, 글리벤클라미드, 레파글리니드, 스타틴계열, 발사르탄), OCT1의 기질(예. 메트포르민), OCT2의 기질(예. 혈청 크레아티닌), OAT3의 기질(예. 푸로세마이드, 메토트렉세이트), MATE1의 기질(예. 메트포르민 및 시스플라틴), 및 MATE2K의 기질(예. 메트포르민)에 대한 노출을 증가시킬 수 있는 가능성을 배제할 수 없다. 특히, 올라파립은 스타틴 약물과 병용투여 시 주의를 기울여야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

올라파립의 초기형성 및 유전독성 가능성으로 인해 임신 중에 올라파립을 사용해서는 안 된다. 이약을 투여하는 남성 환자의 여성 파트너도 피임을 해야 한다.

임신한 여성을 대상으로 수행한 연구는 없다.

이 약을 투여 받는 환자가 임신한 경우, 태아에 대한 잠재적 위해성 또는 유산의 위험에 대해 알려야 한다.

1) 피임 및 임신 검사

가임 여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 치료에 앞서 모든 가임여성을 대상으로 임신 검사가 수행되어야 하며, 이 약 투여 중 주기적으로 그리고 마지막 투여 1개월 후에 임신검사를 수행해야 한다.

올라파립 또는 그 대사체가 정액에서 확인되는지 여부는 알려지지 않았다. 남성 환자는 투여 기간 및 이 약 투여 완료 후 3개월간 임신한 여성 또는 가임 여성과 성교를 할 때 콘돔을 사용해야 한다. 남성 환자의 여성 파트너도 가임 여성인 경우 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성 환자는 이 약 투여 기간 및 투여 완료 후 3개월간 정자를 기증해서는 안된다.

2) 수유

수유부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 동물 또는 수유부에서 올라파립이 모유로 분비되는지는 연구되지 않았다. 수유를 받는 신생아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 수유부는 이 약 투여 기간 및 투여 기간 완료 후 1개월간 수유하지 않는 것이 권장된다.

6. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에서 이 약 투여 시 나타난 안전성 프로파일은 65세 이하에서 나타난 것과 유사하였으며 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 만 75세 이상의 환자에 대한 임상 자료는 제한적이다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

중등증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 31 - 50 ml/min)에서, 이 약의 권장 용량은 1일 2회 200mg(100mg 정제 2정) (1일 총 400mg)이다. 이 약은 중증 또는 말기의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≤30 ml/min)에서 안전성 및 약동학이 연구되지 않았으므로, 이 환자들에게 권장되지 않는다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 51 - 80 ml/min)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증 또는 중등증의 간장애 (Child-Pugh classification A 또는 B) 환자에게 용량 조절 없이 투여될 수 있다. 중증의 간장애 (Child-Pugh classification C) 환자에서 안전성 및 약동학이 연구되지 않았으므로, 이 환자들에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여의 증상은 확립되지 않았고, 이 약의 과량투여에 대한 특정한 치료는 존재하지 않는다. 과량 투여 시, 전문의는 일반적인 지지요법을 따라야 하며 대증적으로 치료하여야 한다.

11. 보관 및 취급상 주의 사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 습기로부터의 보호를 위해 원래의 용기에 보관하도록 한다.

12. 전문가용 정보

1) 약리작용

올라파립은 인간 폴리(ADP 리보스) 폴리머라제 효소 (PARP 1, PARP 2, 및 PARP 3)의 강한 억제제이며, 단독 요법 또는 확립된 항암화학요법과의 병용 요법으로 *in vitro*에서 특정 종양 세포주의 증식 그리고, *in vivo*에서 종양 증식을 억제하는 것으로 확인되었다.

BRCA 결핍 *in vivo* 모델에서, 백금 치료 후 투여된 올라파립은 백금 치료만 실시한 경우에 비해 종양 진행의 지연 및 전체 생존의 증가를 보였으며, 이는 올라파립 유지 치료 기간과 상관성이 있었다.

2) 약동학적 정보

일반

300mg 정제 용량에서 올라파립의 약동학은 겉보기 혈장 청소율 ~7 L/h, 겉보기 분포 용적 ~158 L 및 말단 반감기 15시간의 특성을 나타내었다. 반복 투여 시, AUC 축적비 1.8이 관찰되었으며, PK는 어느 정도 시간 의존적인 것으로 보였다.

흡수

정제 제형으로(2 x 150mg) 올라파립 경구 투여 후, 흡수는 신속하였고, 최고 혈장 농도의 중앙값은 일반적으로 투여 후 1.5시간에 도달하였다.

음식과 함께 투여하였을 때, 속도는 감소하였으나(t_{max} 는 2.5시간까지 지연되고 C_{max} 는 약 21% 감소함), 올라파립의 흡수 정도에 유의한 영향이 없었다 (AUC 투여 비율: 1.08; 90% CI: 1.01, 1.16). 결과적으로, 환자들은 음식과 관계없이 이 약을 투여 받을 수 있다.

분포

in vitro 혈장 단백질 결합은 대략적인 C_{max} 인 10 µg/mL에서 약 82%이다.

*In vitro*에서, 올라파립의 인체 혈장 단백질 결합은 용량 의존적이었다; 결합 분획은 1 µg/mL에서 약 91%였으며, 10 µg/mL에서 82%로 감소하였고, 40 µg/mL에서 70%로 감소하였다. 정제 단백질 용액에서, 알부민에 결합한 올라파립 분획은 약 56%였고, 이는 올라파립 농도와 무관하였다. 동일한 분석 법을 사용하였을 때, alpha-1 acid glycoprotein에 결합한 분획은 10 µg/mL에서 29%였고, 더 높은 농도에서 결합률이 감소하는 경향을 보였다.

대사

In vitro에서, CYP3A4/5는 올라파립의 대사를 주로 담당하는 효소로 확인되었다.

여성 환자에게 ¹⁴C-올라파립을 경구 투여한 후, 미변화체 올라파립은 혈장 내 순환하는 방사능의 대부분을 차지하였으며(70%), 소변과 분변 모두에서 주요 성분으로 확인되었다 (각각 용량의 15% 및 6%). 올라파립의 대사는 광범위하며, 주요 대사 부위는 piperazine 및 fluorobenzyl 환 구조이다. 대사의 대부분은 산화 반응에 의한 것이었으며, 생성된 많은 성분들은 이후 글루쿠로나이드 또는 황산 포합 반응을 받았다. 혈장, 소변 및 분변에서 각각 최대 20, 37 및 20개의 대사체가 검출되었으며, 이들 대부분은 투여된 성분의 <1%를 차지하였다. ring-open piperazin-3-ol 모이어티 및 2개의 단일 산화 대사체(각각 ~10%)가 주요 순환 성분이었으며, 단일 산화 대사체 중 하나는 배설물에서 주요 대사체였다(소변 및 분변 방사능의 각각 6% 및 5%).

In vitro에서, 올라파립은 UGT2B7, 또는 CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1을 억제하지 않거나 거의 억제하지 않았으며, 이를 CYP 효소들의 임상적으로 유의한 시간 의존적 억제제로 예상되지 않는다. 올라파립은 in vitro에서 UGT1A1을 억제하였으나, 생리학 기반 약동학적 모델 시뮬레이션 결과, 이는 임상적으로 중요하지 않은 것으로 나타났다. 효소 활성을 사용한 평가에 근거할 때, 올라파립은 CYP2C9 또는 2C19의 유도제가 아니었다. In vitro에서, 올라파립은 방출(efflux) 수송체 P-gp의 기질로 이를 억제하지만($IC_{50} = 76\mu M$), 이것이 임상적으로 의미가 있을 가능성은 희박하다.

In vitro에서, 올라파립이 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP 또는 MRP2에 대한 기질이 아니며, BCRP의 약한 억제제이고, OATP1B3, OAT1 또는 MRP2의 억제제가 아니라는 것을 자료에서 보였다. 배설

¹⁴C-올라파립의 단회 투여 후, 투여된 방사능의 ~86%는 7일의 수집 기간 내에 회수되었고, 이 중 ~44%는 소변을 통해, ~42%는 분변을 통해 회수되었다. 물질의 대부분은 대사체로 배설되었다.

특수 집단

모집단 기반 PK 분석에서, 환자의 연령, 성별, 체중 또는 인종(백인 및 일본인 환자 포함)은 유의한 공변량이 아니었다.

신장애의 영향

경증의 신장애(크레아티닌 청소율: 51–80 mL/min) 환자에게 단회 300mg의 올라파립을 경구 투여한 후, 정상 신기능 환자에 비해 AUC는 24% 증가하였고, C_{max} 는 15% 증가하였다. 경증의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

중등증의 신장애(크레아티닌 청소율 31–50mL/min) 환자에게 단회 300mg의 올라파립을 경구 투여한 후, AUC는 44% 증가하였고, C_{max} 는 26% 증가하였다. 중등증의 신장애 환자에 대해 이 약의 용량 조절이 권장된다.

올라파립은 중증의 신장애 환자 또는 말기 신장병 환자(크레아티닌 청소율 ≤30 ml/min)에서 연구되지 않았다.

간장애의 영향

경증의 간장애(Child-Pugh 분류 A) 환자에게 단회 300mg의 올라파립을 경구 투여한 후, 정상 간 기능을 가진 환자에 비해 AUC는 15% 증가하였고, C_{max} 는 13% 증가하였으며, 중등증의 간장애 환자에서는 (Child-Pugh 분류 B) AUC가 8% 증가하였고, C_{max} 는 13% 감소하였다. 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

올라파립은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C)에서 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

새로 진단된 진행성 난소암의 유지치료

SOLO1은 제 3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험으로, 진행성(FIGO Stage III-IV) 고도의 자궁내막양 또는 장액성 BRCA 변이 난소암 환자를 대상으로 이 약의 유지치료(300 mg [2 x 150 mg 정]을 1일 2회 투여)의 유효성을 위약과 비교하였다. 이 시험은 1차 백금 기반 항암화학요법 후 반응(CR[완전 반응] 또는 PR[부분 반응])을 나타낸 391명의 환자를 무작위 배정하였다(2:1의 무작위 배정: 올라파립 군 260명 및 위약군 131명). 환자들은 1차 백금 항암화학요법에 대한 반응(CR 또는 PR)에 따라 총화되었다. 투여는 2년간 또는 기저 질병의 진행시까지 계속되었다. 완전 임상 반응을 유지한 환자들에서(즉, 방사선적 질병 증거가 없음), 최대 투여 기간은 2년이었다; 하지만, 안정적으로 유지된 질병의 증거를 나타낸 환자들은 (즉, 질병 진행의 증거가 없음) 2년 이상 이 약의 투여를 계속할 수 있었다.

이 시험은 올라파립 투여군에서 위약군에 비해 시험자가 평가한 PFS에서 임상적으로 관련있고 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 위험비는(HR) 0.30이었다 (95% CI 0.23 – 0.41; $p < 0.0001$; 올라파립의 경우 중앙값에 도달하지 못하였고, 위약군에서의 중앙값은 13.8개월). Kaplan-Meier 평가에 근거

하였을 때, 12, 24, 및 36개월에 무진행을 나타낸 환자의 비율은 올라파립 군에서 88%, 74%, 및 60%였고, 이에 비해 위약군에서는 51%, 35% 및 27%였다; 추적관찰 기간의 중앙값은 올라파립 군과 위약군 모두에서 41개월이었다. PFS의 시험자 평가는 PFS에 대해 눈가림된 독립적 중앙 방사선적 (BICR) 검토로 뒷받침되었다(HR 0.28; 95% CI 0.20–0.39; p< 0.0001; 올라파립의 경우 중앙값에 도달하지 못했고, 위약군에서는 14.1개월). PFS2에서도 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었으며, HR은 0.50으로 (95% CI 0.35–0.72; p=0.0002; 올라파립 군에서는 중앙값에 도달하지 않았고, 위약군에서는 41.9개월), 이는 올라파립 군에서 관찰된 이익이 후속 요법의 사용에도 불구하고 명백하게 유지되었음을 보여준다(표 2 참고).

PFS 분석 시점에, 중간 OS 자료는 82/391명 (21%)에서의 자료로 충분하지 않았다 (HR 0.95; 95% CI 0.60–1.53; p=0.8903; 중앙값에 도달하지 않음). TFST에서 올라파립 투여군 환자들은 임상적으로 의미있고, 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다(표 2).

표 2 SOLO1에서 새로 진단된 BRCA 변이 진행성 난소암 환자에 대한 주요 유효성 결과의 요약

	올라파립 300 mg bd	위약
PFS (성숙도 51%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
기간의 중앙값(개월)	NR	13.8
12개월에 무진행 (%) ^a	88	51
24개월에 무진행 (%) ^a	74	35
36개월에 무진행 (%) ^a	60	27
HR (95% CI) ^b	0.30 (0.23–0.41)	
P 값 (양측)		p<0.0001
PFS2 (성숙도 31%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
기간의 중앙값(개월)	NR	41.9
HR (95% CI) ^b	0.50 (0.35–0.72)	
P 값 (양측)		p=0.0002
중간 OS (성숙도 21%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	55:260 (21)	27:131 (21) ^c
기간의 중앙값(개월)	NR	NR
HR (95% CI) ^b	0.95 (0.60–1.53)	
P 값 (양측)		p=0.8903
TFST		
사건 수: 총 환자 수 (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
기간의 중앙값(개월)	51.8	15.1
HR (95% CI) ^b	0.30 (0.22–0.40)	
P 값* (양측)		p<0.0001

^a Kaplan-Meier 평가.

^b <1의 수치는 올라파립의 우수한 결과를 나타낸다. 이 분석은 이전 백금 항암화학요법에 대한 반응(CR 또는 PR)을 공변량으로 포함하는 Cox 비례 위험 모델을 이용하여 수행되었다.

^c 위약군에 속하며 후속 요법을 받은 94명 중, 49명이(52%) PARP 억제제를 투여받았다.

* 다중도에 의해 조절되지 않음.

bd 1일 2회; NR 도달되지 않음; CI 신뢰 구간

그림 1 SOLO1: 새로 진단된 BRCA 변이 진행성 난소암 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 51% – 시험자 평가)

백금민감성 재발성(PSR) 난소암

백금민감성 재발성 난소, 난관 또는 일차 복막암의 유지 치료 조건에서 이 약의 유효성은 백금민감성 재발성 및 BRCA 변이 질병이 있는 환자(SOLO2) 및 백금민감성 재발성 질병이 있는 환자(Study 19)에 대한 2개의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에 의해 입증되었다. 두 시험에서, 백금 기반 항암화학요법 완료 후 반응을 나타내었고, 끝에서 두 번째의 백금 기반 항암화학요법 완료 후 6개월이 지나서 질병이 재발된 PSR 환자들이 등록되었다. 환자들은 이전에 올라파립 또는 기타 PARP 억제제 치료를 받은 경험이 없어야 했다. 무작위 배정 직전에 실시된 요법을 제외하고, 이전에 베바시주맙 치료 경험이 있는 환자들은 허용되었다.

BRCA 변이를 나타내는 PSR 환자들에 대한 SOLO2 시험 (D0816C00002)

이 시험은 백금 기반 항암화학요법을 완료한 후 반응(CR 또는 PR)을 나타낸 고도 장액성 또는 자궁내막양 백금민감성 재발성 난소암이 있는 295명의 환자들을 대상으로 위약과 비교하여 진행시까지 투여된 이 약 유지 요법(300 mg [2 x 150 mg 정]을 1일 2회 투여)의 유효성을 비교하였다 (2:1 무작위 배정: 올라파립 196명, 위약 99명). 모든 환자들은 베이스라인에 배선 BRCA 변이의 증거를 나타내었다.

1차 평가변수는 RECIST 1.1을 이용하여 시험자 평가에 의해 확인된 PFS였다. 2차 유효성 평가변수는 PFS2; OS, TDT, TFST, TSST; 및 HRQoL을 포함하였다.

이 시험은 올라파립에서 위약군과 비교하여 시험자가 평가한 PFS에서 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선을 입증하는 1차 목적을 만족하였으며, HR은 0.30 이었다(95% CI 0.22-0.41; p<0.0001; 중앙값은 올라파립 군에서 19.1개월 vs. 위약군에서 5.5 개월). PFS의 시험자 평가는 PFS에 대한 눈가림된 독립적 중앙 방사선 검토에 의해 입증되었다 (HR 0.25; 95% CI 0.18-0.35; p<0.0001; 중앙값은 올라파립 군에서 30.2개월 vs. 위약군에서 5.5 개월). 2년차에, 올라파립-투여 환자의 43%가 무진행을 유지한 반면, 위약 투여 환자에서는 15%만 이에 해당하였다. PFS2에서도 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었으며, HR은 0.50로 (95% CI 0.34-0.72; p=0.0002; 중앙값은 올라파립 군에서 도달하지 못함 vs. 위약군에서는 18.4개월), 올라파립에서 관찰된 이익이 후속 요법의 사용에도 불구하고 명백하게 유지되었음을 보여준다. 중간 OS는 환자의 24%에서만 자료가 있어 충분하지 못하였다 (HR 0.80; 95% CI 0.50-1.31; p=0.4267; 중앙값에 도달하지 못함). TDT, TFST 및 TSST에서도 올라파립 투여 환자들에서 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었다 (표 3).

SOLO2에서 배선 BRCA 변이 PSR 난소암 환자에 대한 주요 유효성 결과는 표 3에 요약되어 있다.

표 3 SOLO2에서 배선 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에 대한 주요 유효성 결과의 요약

	올라파립 300 mg 정 bd	위약
PFS (성숙도 63%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
기간의 중앙값(개월)	19.1	5.5
HR (95% CI) ^a		0.30 (0.22-0.41)
P 값 (양측)		p<0.0001
PFS2 (성숙도 40%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
기간의 중앙값(개월)	NR	18.4
HR (95% CI) ^a		0.50 (0.34-0.72)
P 값 (양측)		p=0.0002
중간OS (성숙도 24%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	45:196 (23)	27:99 (27) ^b
기간의 중앙값(개월)	NR	NR
HR (95% CI) ^a		0.80 (0.50-1.31)
P 값 (양측)		p=0.4267
TFST		
사건 수: 총 환자 수 (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
기간의 중앙값(개월)	27.9	7.1
HR (95% CI) ^a		0.28 (0.21-0.38)
P 값* (양측)		p<0.0001
TDT		
사건 수: 총 환자 수 (%)	112:196 (57)	86:99 (87)
기간의 중앙값(개월)	19.4	5.6
HR (95% CI) ^a		0.31 (0.23-0.42)
P 값* (양측)		p<0.0001
TSST		
사건 수: 총 환자 수 (%)	68:196 (35)	60:99 (61)
기간의 중앙값(개월)	NR	18.2
HR (95% CI) ^a		0.37 (0.26-0.53)
P 값* (양측)		p<0.0001
* 다중도에 대해 조절하지 않음		

^a <1의 수치는 올라파립의 우수한 결과를 나타낸다. 이 분석은 이전 백금 항암화학요법에 대한 반응(CR 또는 PR) 및 끝에서 두 번째 백금 기반 항암화학요법에서 질병 진행까지 걸린 시간(>6-12개월 및 >12개월)을 공변량으로 포함하는 Cox 비례 위험 모델을 이용하여 수행되었다.

^b 대략적으로 위약 투여군 환자의 약 3분의 1이 (28/99; 28.3%) 후속 PARP 억제제 치료를 받았다.

bd 1일 2회; NR 도달되지 않음; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존; CI 신뢰 구간; TDT 무작위 배정 후 투여 중단 또는 사망까지 걸린 시간; TFST 무작위 배정 후 최초 후속 요법 시작 또는 사망시까지 걸린 시간; PFS2 무작위 배정 후 2차 진행까지 걸린 시간; TSST 무작위 배정 후 2차 후속 요법 시작 또는 사망시까지 걸린 시간.

그림 2 SOLO2: 배선 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에서 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 63% - 시험자 평가)

bd 1일 2회; PFS 무진행 생존

PSR 환자에서의 시험 Study 19 (D0810C00019)

이 시험은 백금 기반 항암화학요법을 완료한 후 반응(CR 또는 PR)을 나타낸 265명(올라파립 군 136명, 위약군 129명)의 PSR 환자를 대상으로 진행시까지 투여된 린파자 캡슐 유지치료 (400 mg [8 x 50 mg 캡슐] 1일 2회)의 유효성을 위약 투여와 비교하였다. 1차 평가변수는 RECIST 1.0를 이용한 시험자 평가에 근거한 PFS였다. 2차 유효성 평가변수는 OS, 질병 조절률(DCR), HRQoL, 및 질병과 관련된 증상을 포함하였다. 탐색적 분석 TFST 및 TSST도 실시하였다.

이 시험은 올라파립 군에서 위약군과 비교하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 PFS의 개선을 입증한 1차 목적을 만족하였으며, HR은 0.35였다 (95% CI 0.25-0.49; p<0.00001; 중앙값은 올라파립 군에서 8.4개월 vs. 위약군에서 4.8 개월). 성숙도 79%의 OS에 대한 최종 분석에서 (자료 마감일 [DCO] 2016년 5월 9 일), 올라파립을 위약과 비교한 HR은 0.73이었다 (95% CI 0.55-0.95; p=0.02138 [전제된 유의 수준 <0.0095를 만족하지 못함]; 중앙값은 올라파립 군에서 29.8개월 vs. 위약군에서 27.8 개월). TFST 및 TSST도 올라파립 투여군에서 더 길었다 (표 4).

미리 계획된 하위군 분석 결과, 올라파립 유지 단독 요법에서 가장 큰 임상적 이익을 나타낸 하위군은 BRCA 변이 난소암 환자들로 (n=136, 51.3%) 확인되었다. 하위군 분석에서 다중도 전략은 적용되지 않았다. BRCA 변이 환자들에서, PFS 개선에 대한 HR은 0.18 이었다(95% CI 0.10-0.31; p<0.00001; 중앙값은 올라파립 군에서 11.2개월 vs. 위약군에서 4.3개월). OS의 2차 평가변수에서, 올라파립의 위약과 비교한 HR은 0.62였다 (95% CI 0.42-0.93; p=0.02140; 중앙값은 올라파립 군에서 34.9개월 vs. 위약군에서 30.2개월). 올라파립 투여군에서, 환자의 28.4%가 2년 이상 투여를 유지하였고, 14.9%가 5년 이상 투여를 유지하였다. 위약 투여군에서, 환자의 8.1%가 2년 이상 투여를 유지하였고, 1.6%가 5년 이상 투여를 유지하였다. TFST 및 TSST도 올라파립 투여 환자들에서 더 길었다(표 4).

Study 19에서 모든 환자 및 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에 대한 주요 유효성 결과는 표 4에 요약되어 있다.

표 4 Study 19에서 전체 환자 및 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에 대한 주요 유효성 결과 요약

	전체 환자		BRCA 변이	
	올라파립 400 mg 캡슐 bd	위약	올라파립 400 mg 캡슐 bd	위약
PFS - DCO 2010년 6월 30일				
사건 수: 총 환자 수 (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)
기간의 중앙값(개월)	8.4	4.8	11.2	4.3
HR (95% CI) ^a	0.35 (0.25-0.49)		0.18 (0.10-0.31)	
P 값 (양측)	p<0.00001		p<0.00001	
OS - DCO 2016년 5월 09일				
사건 수: 총 환자 수 (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^b
기간의 중앙값(개월)	29.8	27.8	34.9	30.2
HR (95% CI) ^a	0.73 (0.55-0.95)		0.62 (0.42-0.93)	
P 값* (양측)	p=0.02138		p=0.02140	
TFST - DCO 2016년 5월 09일				

사건 수: 총 환자 수 (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)
기간의 중앙값(개월)	13.3	6.7	15.6	6.2
HR (95% CI) ^a		0.39 (0.30–0.52)		0.33 (0.22–0.49)
P 값* (양측)		p<0.00001		p<0.00001
TSST – DCO 2016년 5월 09일				
사건 수: 총 환자 수 (%)	104:136 (77)	119:128 (93)	53:74 (72)	56:62 (90)
기간의 중앙값(개월)	19.1	14.8	21.4	15.3
HR (95% CI) ^a		0.53 (0.40–0.69)		0.43 (0.29–0.64)
P 값* (양측)		p<0.00001		p=0.00003

* 하위군 분석 또는 전체 환자 TFST 및 TSST에 대하여 다중도 전략은 적용되지 않았다.

^a HR= 위험비. <1의 수치는 올라파립의 우수한 결과를 나타낸다. 분석은 투여군, 인종적 기원, 백금민감도 및 최종 백금 요법에 대한 반응의 인자를 공변량으로 하는 Cox 비례 위험 모델을 이용하여 수행되었다.

^b BRCA 변이 하위군에서 위약 투여군 환자의 약 4분의 1이 (14/62; 22.6%) 후속 PARP 억제제를 투여받았다.

bd 1일 2회; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존; DCO 자료 마감일; CI 신뢰 구간; TFST 무작위 배정 시점부터 최초 후속 요법 시작 또는 사망까지의 시간; TSST 무작위 배정 시점부터 2차 후속 요법 시작 또는 사망까지의 시간.

배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암

배선 BRCA 변이가 있는 HER2-음성 전이성 유방암 환자에 대한 OlympiAD 시험(시험 D0819C00003)

이 시험은 제 3상 무작위 배정, 공개, 대조 시험으로, 진행시점까지 투여된 올라파립 (300 mg [2 x 150 mg 정] 1일 2회 투여)의 유효성을 의사가 선택한 항암화학요법 (카페시타빈, 에리불린 또는 비노렐빈)의 비교군과 비교하였다. 시험 302에서, 이전에 전이성 질병의 치료를 위해 최대 2가지의 항암화학요법의 경험이 있는 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자들이 무작위 배정되었다 (2:1 무작위 배정: 올라파립 군 205명, 비교군 97명). 환자들은 다음에 근거하여 층화되었다: 전이성 유방암에 대한 과거 항암화학요법 경험 여부, 에스트로겐 수용체(ER) 및/또는 프로게스테론 수용체(PgR) 양성 대 ER 및 PgR 음성, 유방암에 대한 과거 백금 요법. 1차 평가변수는 RECIST 1.1을 이용하여 BICR에 의해 평가된 PFS였다. 2차 평가변수는 PFS2, OS, 객관적 반응률 (ORR) 및 HRQoL을 포함하였다.

이 시험은 올라파립 투여 환자들에서 비교군 환자들에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 PFS의 개선을 입증하여 1차 목적을 만족하였으며, HR은 0.58이었다 (95% CI 0.43–0.80; p=0.0009; 중앙값은 올라파립 군에서 7.0개월 vs. 비교군에서 4.2개월) (Table 5).

PFS2에서도 임상적으로 의미있는 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었으며, HR은 0.57로 (95% CI 0.40–0.83; p=0.0033; 중앙값은 올라파립 군에서 13.2 개월 vs 비교군에서 9.3개월), 올라파립에서 관찰된 이익이 후속 요법 사용에도 불구하고 명백하게 유지되었음을 보여주었다. 측정 가능한 질병의 환자 집단에서(77%), 올라파립 투여군 환자의 ORR은 60% (95% CI 52.0–67.4)였고, 비교성분을 투여받은 환자에서 ORR은 29%였다 (95% CI 18.3–41.3). 반응 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 올라파립 군에서 47일인 반면 비교군에서는 45일이었다. 반응 지속 기간의 중앙값은 올라파립 군에서 6.4개월인 반면, 비교군에서는 7.1개월이었다. 전체 생존은 최종 OS 분석 시점에서 성숙도 64% 였다 (DCO 2017년 9월 25일). 올라파립을 비교성분과 비교한 OS HR은 0.90였다 (95% CI 0.66–1.23; p=0.5131; 중앙값은 올라파립 군에서 19.3개월 vs. 비교군에서 17.1개월). 중단된 환자들에서 추적관찰 기간의 중앙값은 올라파립 군에서 25.3개월인 반면 비교군에서 26.3개월이었다.

환자 하위군들 간에 일관된 결과가 관찰되었다.

표 5 OlympiAD에서 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자에 대한 주요 유효성 결과의 요약

	올라파립 300 mg bd	의사가 선택한 항암화학요법 ^a
PFS (성숙도 77%) – DCO 2016년 12월 09일		
사건 수: 총 환자 수 (%)	163:205 (80)	71:97 (73)

기간의 중앙값(개월)	7.0	4.2
HR (95% CI)		0.58 (0.43-0.80)
P 값 (양측)		p=0.0009
PFS2 (성숙도 52%) - DCO 2016년 12월 09일		
사건 수: 총 환자 수 (%)	104:205 (51)	53:97 (55)
기간의 중앙값(개월)	13.2	9.3
HR (95% CI)		0.57 (0.40-0.83)
P 값 (양측)		p=0.0033
OS (성숙도 64%) - DCO 2017년 9월 25일		
사건 수: 총 환자 수 (%)	130:205 (63)	62:97 (64) ^b
기간의 중앙값(개월)	19.3	17.1
HR (95% CI)		0.90 (0.66-1.23)
P 값 (양측)		p=0.5131
ORR - DCO 2016년 12월 09일		
객관적 반응자 수: 측정 가능한 질병을 가진 총 환자 수 (%)	100:167 (60)	19:66 (29)
95% CI	52.0 to 67.4	18.3 to 41.3
완전 반응 (%)	15:167 (9)	1:66 (2)
부분 반응 (%)	85:167 (51)	18:66 (27)

a 의사가 선택한 항암화학요법은 카페시타빈, 에리볼린 또는 비노렐빈으로 구성되었다.

b 의사가 선택한 군에서 환자의 약 10분의 1이(8/97; 8.2%) 후속 PARP 억제제 투여를 받았다
bd 1일 2회; CI 신뢰 구간; DCO 자료 마감일; HR 위험비; ORR 객관적 반응률; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존; PFS2 2차 진행 또는 사망시까지 걸린 시간.

그림 3 OlympiAD: 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 77%)

QT 간격에 대한 영향

1일 2회 300mg으로 올라파립 반복 투여 후 심장 재분극에 대한 올라파립의 임상적으로 관련된 영향은 없다 (QT 간격에 대한 영향으로 평가함).

4) 전임상 안전성 정보

돌연변이성

올라파립은 돌연변이 유발 가능성은 나타나지 않았지만, 생체 외 포유류 세포에서 염색체 이상 유발 (clastogenic)이 나타났다. 랫트에 경구 투여하였을 때, 올라파립은 골수에서 소핵을 유도하였다. 이러한 염색체 변이원성은 올라파립의 일차 약리학과 일치하며, 인간에서 유전독성 가능성을 시사했다.

반복 투여 독성

랫트와 개를 대상으로 한 최대 6개월 동안의 반복 독성 시험에서, 올라파립을 매일 경구 투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 두 종 모두에서 독성에 대한 주요 일차 표적 기관은 골수였고, 이와 관련하여 말초 혈액학적 지표들의 변화를 동반하였다. 이러한 결과는 임상에서 나타난 것보다 낮은 노출에서 발생하였고, 투여 중단 4주 이내에 거의 회복되었다. 인간 골수 세포를 사용하는 시험에서도 올라파립에 대한 직접적인 노출로 체외(ex vivo) 시험에서 골수 세포에 독성을 나타낼 수 있음을 보여주었다.

생식 독성

올라파립은 수컷 랫트의 수태력에 영향이 없었다. 랫트 암컷 수태력 시험에서, 교미능력과 수태력에는 영향이 없었으나, 일부 동물에서 연장된 발정기가 관찰되었다. 이 시험에서 배태자 생존은 감소하였다. 랫트 배태자 발달 시험에서, 올라파립은 유의한 모체 독성을 유도하지 않는 용량 수준에서 배태자 생존 감소, 태자 체중 감소, 및 태자 발달 이상을 나타내었다(내장 및 골격 이상, 및 주요 안구 및 척추/늑골 기형 포함).

발암성

올라파립에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 올라파립

등록번호 : 수248-11-ND

제조소명칭 및 소재지 :

- . Dottikon Exclusive Synthesis AG
- . Hembrunnstrasse 17 CH-5605 Dottikon Switzerland

주성분명 : 올라파립

등록번호 : 수248-12-ND

제조소명칭 및 소재지 :

- . Lonza AG
- . Lonzastrasse, 3930 Visp, Switzerland

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간
- (위해성 관리계획) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 신약

2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임.
 - 재심사 기간 : 2019.10.29. ~ 2025.10.28.(6년)
 - 재심사 신청기간 : 2025.10.29. ~ 2026.01.28.
3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.
4. 위해성관리계획을 승인(용복합혁신제품지원단-8580, 2019.10.29.) 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
5. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조 제6호 마목에 의거 '1차 백금기반 항암화학요법 후 BRCA 변이 진행성(FIGO Stage III-IV) 난소암 환자들에서 올라파립 유지 단독 요법의 제 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험(SOLO1)'의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 최종결과보고서를 2020년 6월 30일까지 제출할 것. 동결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.
 - 임상시험 진행 현황을 우리처에 매년 초 보고할 것.
6. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소

할 수 있음.

7. 이 의약품은 등재의약품 '린파자캡슐50밀리그램(올라파립)'에 관한 특허 제0804564호, 제1146806호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임.

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.12.18.			2018.12.18.	2018.12.18.
보완요청 일자		2019.05.07.	2019.05.07.	2019.03.08.	2019.04.23.
보완접수 일자		2019.09.10.	2019.09.10.	2019.06.10.	2019.09.10
최종처리 일자	2019.10.29.				2019.10.29

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- ### ○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사 규정(식약처 고시)

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

- ### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- #### 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시 임사요

- ### 나. 환세의 악점에 관한 자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비임상시험에 대해 규정에 따라 미국, 영국의약품집 수재근거로 면제 신청함
- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용, 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서, 혹은 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용)에 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(난소암의 2차 이후 유지요법, BRCA 돌연변이가 있는 환자에서 난 소암의 유지요법, 유방암 2차요법)에 이 약을 투여하였을 때, 대조군 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
 - SOLO1의 OS 미성숙, 조건부판 필요
 - SOLO2은 BRCA 돌연변이 환자만 포함하였으나 기승인된 캡슐제의 2상 임상시험(study 19)에서 BRCA 비돌연변이 환자의 소그룹 분석 시, PFS가 위약에 비해 유의적으로 연장되었으며 캡슐제보다 정제의 Cmax, AUC가 높아 유효성 측면에서 study 19의 결과를 인용하는 것이 가능하다고 판단됨.
 - OlympiAD의 대상환자군이 gBRCA로 한정되어 있는 바, tBRCA 환자를 적응증에서 제외하는 것으로 시정함
- 안전성 측면에서 혈액학적 이상반응(빈혈, 호중구감소증 등)이 발생하였으며 이에 대한 용량조절기준을 설정하였음. MDS/AML을 비롯한 이차성 암 발생이 잠재적인 위험성이며 이에 대해 경고항에 명시하고 위해성 완화조치를 설정함
 - MDS/AML의 연례보고서 제출(제출시기, 양식 포함) 예정(린파자캡슐과 동일한 조치임)
- 난소암, 유방암 환자 대상 임상시험에서 한국인의 참여 비율이 약 7~8%로 높지 않은 편이어서 안전성·유효성 자료 해석에 제한점이 있으나,
 - 유효성 및 안전성 결과는 한국인과 비한국인간 차이를 보이지 않음
 - 용량감량, 투여중단 비율이 높지 않은 바, 한국인에서 별도 용량을 설정할 필요는 낫을 것으로 판단됨
- 위해성 관리계획의 전반적인 사항은 의약품안전평가과에서 검토함
 - 시판 후 조사계획서를 제출하였으며(600례) 재심사 규정에 따라 사례 수와 조사방법은 타당함
 - 경고항이 있는 바, 환자용사용설명서를 작성하여 제출함

[약어 및 정의]

- 해당사항없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항암성종양제 (421)
- 약리작용 기전 : PARP 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

올라파립은 poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1, PARP-2 and PARP-3)의 강력한 억제제이며 in-vitro에서 선택된 종양 세포주의 성장을 억제하고 in-vivo에서 단독 치료 또는 확립된 화학 요법과 병용 투여로 종양 성장을 억제한다.

PARP는 DNA 단일나선절단의 효율적인 복구에 필요하며 PARP로 유도된 복구의 중요한 측면은 염색질 변형 후 염기절단회복 (BER) 효소에 대한 접근을 용이하게 하기 위해 PARP가 자가 변형되고 DNA로부터 해리된다 것이다. 올라파립이 DNA 관련 PARP의 활성 부위에 결합 될 때 PARP의 해리를 방지하고 DNA에 붙잡아 복구를 막는다. 복제 세포에서 이것은 복제분기점이 PARP-DNA 부가물과 만날 때 DNA 이중나선절단 (DSB)의 형성을 유도한다. 정상 세포에서 상동재조합복구 (homologous recombination repair, HRR) 경로는 DNA DSB를 복구하는데 효과적이다. BRCA1 또는 2와 같은 HRR의 기능적 구성 요소가 결여된 암에서는 DNA DSB를 정확하고 효과적으로 수리 할 수 없다. 대신 고전적인 비상동말단봉합(NHEJ) 경로와 같은 대안적이고 오류가 발생하기 쉬운 경로가 활성화되어 유전체 불안전성의 증가를 초래한다. 암세포가 이미 정상 세포에 비해 DNA 손상 부하가 높기 때문에 많은 복제가 일어난 후 유전체 불안정성은 감당할 수 없는 수준에 도달하여 암 세포 사멸을 초래한다. BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 없는 경우, 원인 이상과 침투도가 완전히 밝혀지지는 않았지만 HRR 경로는 다른 기전에 의해 손상 될 수 있다. 완전히 작동하는 HRR 경로의 부재는 난소암 및 다른 암에서 백금 민감성의 주요 결정 인자 중 하나이다.

BRCA가 결핍 된 in-vivo 모델에서 백금 치료 후 올라파립을 투여하였을 때 종양의 진행이 저연되었고 백금 치료에 비해 올라파립 유지요법 기간과 관련있는 전체 생존율이 증가하였다.

- 미국 효능효과 추가 시기

2018.01.12	<ul style="list-style-type: none">• 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법
2018.09.26	<ul style="list-style-type: none">• 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 이 환자들은 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이 제출은 난소암과 유방암 모두를 위한 것이며 제안 된 적응증은 아래와 같다.

난소암

린파자는 최초의 시판허가를 캡슐제제로 유럽의 중앙절차로 2014년 12월 16일에 받았으며 다음의 적응증이었다. “린파자는 백금기반요법에 반응한(부분 또는 완전반응) 백금민감성 재발성 BRCA변이(배선 또는 체성) 고도 장액성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 단독 유지요법”

백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 백금 민감성 재발성 고도상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인환자의 유지 요법

1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차복막암 성인 환자의 유지요법
유방암

유방암의 약 5 %는 BRCA1 및 / 또는 BRCA2 유전자의 돌연변이와 관련이 있으며 약 3 %는 BRCA2 유전자 (일반적으로 호르몬 수용체 양성)와 관련되어 있다. 일반 인구 집단에서 BRCA 돌연변이 보인자는 유방암의 상대적 위험이 증가한다. BRCA1 돌연변이의 존재는 60 % ~ 70 % 범위로 유방암에 대한 평생 위험과 관련이 있다 (Antoniou et al 2003). BRCA2 돌연변이는 평생 유방암 발병률과 관련이 있으며 여성의 경우 40 ~ 60 %, 남성의 경우 5 ~ 10 %이다. 희귀한 경우 BRCA1 및 BRCA2 유전자 모두에서 유해한 돌연변이가 있다. 현재 전이성 유방암을 가진 gBRCAm 환자에게 특정적으로 승인된 치료법은 없으며 이 환자들은 호르몬 수용체와 HER2 상태에 따라 치료된다. 내분비 치료 중 진행되었거나 내분비 치료가 부적절하다고 여겨지는 환자는 TNBC 환자와 마찬가지로 화학 요법의 대상이다. gBRCAm 돌연변이 상태에 따라 바이오마커에 선택된 환자군에는 olaparib의 PARP 저해가 치료 이점이 있을 것으로 예상된다.

이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료에 단독요법으로 사용.

환자는 올라파립 치료를 시작하기 전에 BRCA 변이에 대한 확인을 해야 한다.

적응증에서 olaparib의 권장 용량은 1 일 2 회 300mg (2 x 150mg 정제)이며 총 600mg의 1 일 총복용량과 동일합니다. 용량 감소를 위해 100mg 정제도 사용할 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- MDS/AML발생, 혈액학적독성, 배태자독성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

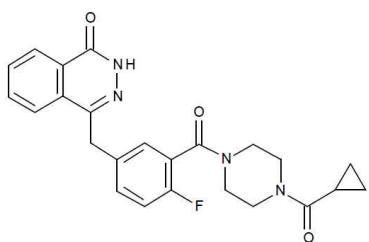
- 희귀의약품 품목허가 : 린파자캡슐50밀리그램(올라파립), 2015.08.05

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 올라파립
- 일반명 : olaparib
- 분자식 : C₂₄H₂₃FN₄O₃ (mw 434.46)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)	
<input checked="" type="checkbox"/> 진조감량/강열감량/수분	<input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험(광학순도, 입자도) <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.	

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 진조감량/수분
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험 (광학순도, 입자도) <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.	
제제시험	
<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험	
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험	
<input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험	
<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험	
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.	

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

1) Dottikon

- DMF 신청사항 : 기밀용기, 30°C 이하에서 보관, 재시험기간: 제조일로부터 60개월
- 안정성 뱃치 정보

	12	13	14
Batch size	17.5 kg	18.2 kg	15.9 kg
Date of manufacture	May 2013	May 2013	May 2013
Site of manufacture	Lonza Switzerland, Visp	Lonza Switzerland, Visp	Lonza Switzerland, Visp
Container closure	Double polyethylene bag inside a HDPE drum	Double polyethylene bag inside a HDPE drum	Double polyethylene bag inside a HDPE drum
Scale	Production	Production	Production
Zero time date	August 2013	August 2013	August 2013
Stability testing site	Lonza, Visp, Switzerland	Lonza, Visp, Switzerland	Lonza, Visp, Switzerland
Latest data pull	48 months	48 months	48 months

- 시험조건 및 주기

Storage	Storage period (months)									
Conditions	Initial	3	6	9	12	18	24	36	48	60
25°C/60% RH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O
40°C/75% RH	X	X	X	NT						

X- Tested

O- Optional

NT- Not Tested

Condition	Packaging	Batches tested
5°C	Tied, double LDPE bag with HDPE outer container	12, 13, 14
25°C/60% RH	Tied, double LDPE bag with HDPE outer container	12, 13, 14
40°C/75% RH	Tied, double LDPE bag with HDPE outer container	12, 13, 14
50°C/ambient humidity	Tied, double LDPE bag with HDPE outer container	14
Light ^a	Tied, double LDPE bag	14

^a The light stress was performed using a light source consistent with ICH guidelines providing overall illumination of at least 1.2 million lux hours of visible light and 200 watt hour/m² of UV light.

• 결론

- 장기보존시험 및 가속시험에서 6개월 동안 경향성을 벗어나거나 기준에 부적합한 경우가 확인되지 않음. 기준에 적합함. 신청한 재시험기간 60개월에 대한 장기보존시험 결과가 미제출 되었으나, 다른 제조소(Lonza)의 시험결과를 통해 해당 성분이 안정적임을 확인하였으므로, 이에 준용하여 최종 사용기간을 제조일로부터 36개월로 설정함

2) Lonza

- DMF 신청사항 : 기밀용기, 30°C 이하에서 보관, 재시험기간: 제조일로부터 60개월
- 안정성 뱃치 정보

	12	13	14
Batch size	17.5 kg	18.2 kg	15.9 kg
Date of manufacture	May 2013	May 2013	May 2013
Site of manufacture	Lonza Switzerland, Visp	Lonza Switzerland, Visp	Lonza Switzerland, Visp
Container closure	Double polyethylene bag inside a HDPE drum	Double polyethylene bag inside a HDPE drum	Double polyethylene bag inside a HDPE drum
Scale	Production	Production	Production
Zero time date	August 2013	August 2013	August 2013
Stability testing site	Lonza, Visp, Switzerland	Lonza, Visp, Switzerland	Lonza, Visp, Switzerland
Latest data pull	48 months	48 months	48 months

• 시험조건 및 주기

Condition	Packaging	Batches tested
5°C	Tied, double LDPE bag with HDPE outer container	12, 13, 14
25°C/60% RH	Tied, double LDPE bag with HDPE outer container	12, 13, 14
40°C/75% RH	Tied, double LDPE bag with HDPE outer container	12, 13, 14
50°C/ambient humidity	Tied, double LDPE bag with HDPE outer container	14
Light ^a	Tied, double LDPE bag	14

^a The light stress was performed using a light source consistent with ICH guidelines providing overall illumination of at least 1.2 million lux hours of visible light and 200 watt hour/m² of UV light.

Time (months)	Storage condition and container				
	5°C ^a Bulk	25°C/60% RH Bulk	40°C/75% RH Bulk	50°C/ambient RH Bulk	Light Bulk
1	-	-	+	(+)	+
3	(+)	+	+	-	-
6	(+)	+	+	+	-
9	(+)	+	-	-	-
12	(+)	+	-	-	-
18	(+)	+	-	-	-
24	(+)	+	-	-	-
36	(+)	+	-	-	-
48	(+)	+	-	-	-
60	(+)	+	-	-	-

• 결론

- 장기보존시험에서 48개월 동안 성상, 함량, 유연물질, 결정형 및 수분함량에서 유의적 변화를 보이지 않았으며, 가속시험과 50°C ambient humidity 조건에서도 6개월간 유의적 변화를 보이지 않음. 광안정성 시험에서도 성상, 함량, 유연물질, 결정형과 수분함량에서 유의적 변화를 보이지 않음. 신청한 재시험기간 60개월 설정은 타당함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항: 밀봉용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 48개월
- 1) 독일
- 안정성 뱃치 정보

100 mg 정제				150 mg 정제			
Batch number	EB14-028943	48249B900	1000073052	Batch number	41225B900	41224B900	44232B900
Batch yield (1000s of tablets)	182 ^a	174	198	Batch yield (1000s of tablets)	126	123	92
Date of manufacture	May 2014	October 2014	March 2015	Date of manufacture	May 2014	May 2014	September 2014
Site of manufacture	Abbvie, Ludwigshafen	Abbvie, Ludwigshafen	Abbvie, Ludwigshafen	Site of manufacture	Abbvie, Ludwigshafen	Abbvie, Ludwigshafen	Abbvie, Ludwigshafen
Container closure	Aluminium foil/foil blisters	Aluminium foil/foil blisters	Aluminium foil/foil blisters	Container closure	Aluminium foil/foil blisters	Aluminium foil/foil blisters	Aluminium foil/foil blisters
Debossed	No	Yes	Yes	Debossed	No	No	No
Batch number of the drug substance	Lonza Batch 18	C618/4	Lonza Batches 17, 21, 26 and 27	Batch number of the drug substance	Lonza Batch 18	Lonza Batch 21	Lonza Batch 17
Batch of extrudate	40219B900	46240B900	50296B900	Batch of extrudate	40219B900	40218B900	44229B910
Zero time date	7 November 2014	23 March 2015	30 June 2015	Zero time date	7 November 2014	7 November 2014	7 November 2014
Stability testing site	Arcinova, UK AstraZeneca, UK	Arcinova, UK AstraZeneca, UK	Arcinova, UK AstraZeneca, UK	Stability testing site	Arcinova, UK AstraZeneca, UK	Arcinova, UK AstraZeneca, UK	Arcinova, UK AstraZeneca, UK
Latest data pull	36 month	36 month	36 month	Latest data pull	36 month	36 month	36 month

- 시험조건 및 주기

	25°C/ 60% RH	25°C/ 60% RH	30°C/ 75% RH	30°C/ 75% RH	40°C/ 75% RH	50°C/ AH	Photostability		
Container	Pack	Open	Pack	Open	Pack	Pack	Open	Protected ^c	
Time (months)									
Initial ^a	← Y ^(M) →								
Photostability ^b	-	-	-	-	-	-	Y1	Y1	
1	-	Y1 ^(M)	-	Y1 ^(M)	Y	Y	-		
3	Y	-	Y	-	Y	Y ^(M)	-		
6	Y ^(M)	-	Y ^(M)	-	Y ^(M)	-	-		
9	Y	-	Y	-	-	-	-		
12	Y ^(M)	-	Y ^(M)	-	-	-	-		
18	Y ^(M)	-	Y ^(M)	-	-	-	-		
24	Y ^(M)	-	Y ^(M)	-	-	-	-		
36	Y ^(M)	-	Y ^(M)	-	-	-	-		
48	Y ^(M)	-	Y ^(M)	-	-	-	-		
60	Y ^(M)	-	Y ^(M)	-	-	-	-		

^a Duplicate testing was performed for assay, degradation products, water content and dissolution at the initial timepoint.

^b Photostability: 1.2 million lux-hours of visible light and 200 watt-hour/m² UV light; ambient temperature and humidity, stressed condition.

^c Photostability sample protected by wrapping in aluminum foil.

- No sample.

Y1 Standard testing, 1 batch only.

Y^(M) Standard testing (including microbiological quality).

Y Standard testing (all methods except microbiological quality).

- 결론

- 포장상태의 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험(고온)에서는 전 시험에서 미비한 변화 또는 변동성이 없음을 확인. 장기보존시험 36개월, 중간조건시험 36개월, 가속시험 6개월의 결과 제출. 기준에 적합

2) 푸에르토리코

- 안정성 배치 정보

100 mg 정제					150 mg 정제				
Batch number	NX950	PF338	PF339	PF340	Batch number	NX949	PF341	PF342	PF343
Batch yield (1000s of tablets)	612	647	624	636	Batch yield (1000s of tablets)	415	407	421	413
Date of manufacture	Nov-2017	Mar-2018	Mar-2018	Mar-2018	Date of manufacture	Nov-2017	Mar-2018	Mar-2018	Mar-2018
Site of manufacture	AbbVie, Puerto Rico	AbbVie, Puerto Rico	AbbVie, Puerto Rico	AbbVie, Puerto Rico	Site of manufacture	AbbVie, Puerto Rico	AbbVie, Puerto Rico	AbbVie, Puerto Rico	AbbVie, Puerto Rico
Container closure	Al/Al blister	Al/Al blister	Al/Al blister	Al/Al blister	Container closure	Al/Al blister	Al/Al blister	Al/Al blister	Al/Al blister
Batch number of the drug substance	203 204 205	238 239 241 242 243	240 241	242 243	Batch number of the drug substance	203 204 205	238 239 241 242 243	240 241	242 243
Zero-time date	28-Mar-2018	12-Jul-2018	12-Jul-2018	12-Jul-2018	Zero-time date	23-Mar-2018	12-Jul-2018	12-Jul-2018	12-Jul-2018
Latest reported timepoint	6 months	3 months	3 months	3 months	Latest reported timepoint	6 months	3 months	3 months	3 months

- 시험조건 및 주기

Storage	Storage period (months)									
Conditions	Initial	3	6	9	12	18	24	36	48	60
25°C/60% RH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O
40°C/75% RH	X	X	X	NT						

X- Tested
O- Optional
NT- Not Tested

• 결론

- 장기보존시험 및 가속시험에서 6개월(1개 배치) / 3개월(3개 배치) 동안 모든 항목에서 경시적 변화 없이 기준에 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청된 사용기간 까지 적합한 안정성 시험 자료가 제출됨

4. 독성에 관한 자료

- 미국, 영국의약품집 수재근거 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 미국, 영국의약품집 수재근거 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

6.3. 생물약제학시험

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험

<용법용량>

이 약은 50mg 캡슐로도 공급된다. 특정 용법 정보는 캡슐의 표시 사항을 참고한다. 린파자 캡슐(50 mg)과 린파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자 캡슐(50mg)을 린파자 정제(100mg 및 150mg)와 대체하여 사용해서는 안된다.

- 진행성 고형 종양이 있는 암환자에서 AZD2281에 대한 두 개의 다른 경구 제형의 비교 생체이용율을 확인하기 위한 임상 1상, 무작위 배정, 2기 교차시험

시험 번호	디자인	시험 대상	투여방법, 기간	평가 변수	시험 결과

자						
D 0 8 1 0 C 0 0 0 024	1상, 무 작 위 배 정, 2기 교 차 투 여	진 행 성 고 형 암 , 1 3 4 명	캡슐제 : 0mg, 100mg, 400mg 단 회 투여 정제 : 25mg, 50mg, 200mg 단 회 투여	AUC Cmax	<ul style="list-style-type: none"> 정제 제형 경구 투여 후, 최대 혈장 농도가 0.5 ~ 2 시간에서 전형적으로 나타나 흡수는 빨랐다. 말단 반감기는 용량 의존적이었고, 전반적으로 평균 6.97 시간이었다. 평균 결보기 혈장 청소율과 분포용적은 5.42 L/h 과 54.9 L였다. 단일 투여 노출은 대략적으로 용량에 비례하여 증가하였다. <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<ul style="list-style-type: none"> 반복 투여후, 정제에 대한 항정상태 노출은 용량에 비례하여 증가하는 것으로 나타났다. 정제의 MTD는 dose escalation phase에서 연속적인 400 mg bd로 정의되었다. 300 mg bd와 400 mg bd 정제 투여는 400 mg bd 캡슐 용량에서 산출되는 것보다 초과하여 항정상태시 gmean Cmax, AUC, Cmin에 도달하였다(약 1.5 및 2.0배 더 높은). 반복 투여 후, 200 mg tds, 250 mg tds (간헐적)과 400 mg bd (간헐적)의 정제 투여 일정은 또한 400 mg bd 캡슐 투여 후 도달한 수치를 초과한 평균 항정상태 Cmax, 항정상태 Cmin, 축적된 매일 AUC을 산출하였다.

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

시험 번호	디자 인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
D081 BC00 001	1상, 공개	진행성 고형암 일본인 환자, 23 명 200 mg , 300 mg bid 1일 단회투여 후 1일 휴약, 이 후 28일 반복투여		약동학	<ul style="list-style-type: none"> 코호트 1과 코호트 2에서 기하 평균(Gmean) 최대 혈장 농도 (Cmax)는 각각 6.697 μg/mL 및 7.743 μg/mL로 추정되었다. 코호트 1과 코호트 2에서 Gmean AUC 는 각각 61.97 μ g*h/mL 및 46.21 μg*h/mL로 추정되었다. - 200mg bid 및 300mg bid 용법에 대한 DLT는 없었다. - 올라파리p 300mg bid는 임상 시험에서 추가 평가하기에 관리 가능하고 내약성이 양호한 것으로 판단되었다.
D081 0C00 0024	1 상 , 무 작 위 배 정, 2 기 교 차 투 여	진행성 고형암, 134명 Dose escalation and expansion : 200, 250, 300, 350, 400, 450mg bd		MTD	<ul style="list-style-type: none"> 본 시험에서 관찰된 전반적인 이상반응 프로파일은 olaparib을 사용한 다른 임상시험에서 관찰된 것과 유사하였고, 구역, 구토, 피로, 빈혈이 가장 흔하게 보고되었다. 이러한 흔한 이상반응의 보고된 빈도 및 중등도는 400 mg bd 정제에서 일반적으로 더 높았다. 빈혈은 CTCAE Grade 3 또는 이상으로 400 mg bd 정제 (환자의 29.4%)에서 300 mg 정제와 400 mg 캡슐 환자의 22.2%와 비교하여 더 높게 가장 흔하게 보고되었다. 시험기간동안 빈혈로 인해 최소 1회 이상 수혈을 받은 환자 수는 400 mg bd 정제(64.7%)에서 또한 가장 많은 반면, 300 mg bd 정제 (38.9%)와 400 mg 캡슐군(33.3%)은 유사하였다. • Group 8에서, 이전 정제 투여 계획보다 빈혈이 있는 환자 백 분율이 더 낮았다. 이는 등록 전의 baseline haemoglobin과 수혈 기준면에서 Group 8의 선정/제외기준을 좀 더 강화시켰기 때문인 것으로 사료된다. <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
					<ul style="list-style-type: none"> 유효성 및 안전성/내약성 프로파일, bd 투여 일정의 환자 편의성을 기준으로, 300 mg bd 정제 투여가 이 용량에서 전반적으로 양호한 유익성-위험성 비 증거를 근거로 권고된 Phase III 단일 치료 용량으로 선택되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신장애 환자 - 김유경 임상심사위원회 검토서 참조

중등증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 31 – 50 ml/min)에서, 이 약의 권장 용량은 1일 2회 200mg(100mg 정제 2정) (1일 총 400mg)이다. 이 약은 중증 또는 말기의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≤30 ml/min)에서 안전성 및 약동학이 연구되지 않았으므로, 이 환자들에게 권장되지 않는다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 51 – 80 ml/min)에서 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI) - 김유경 임상심사위원회 검토서 참조

생리학 기반 약동학적 모델에 따르면, 중등도의 CYP3A 유도제는 올라파립의 AUC를 약 60% 감소시키므로, 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐 및 나프실린과 같은 중등도 CYP3A 유도제와 올라파립의 병용투여는 권장되지 않는다. 만약 중등도 CYP3A 유도제가 병용투여 되어야 한다면, 의사는 이 약의 효능 감소 가능성을 인지하고 있어야 한다

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여 용량 및 일정	평가 항목	결과																								
§ 효능효과: 난소암 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상폐성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법																														
3상	[SOLO1] 1차 백금기반 항암화학요법 후 BRCA 변이 진행 성 (F I G O Stage III-IV) 난소암 환자들에서 올라파립 유지 단독 요법의 제 3상, 무작위 배정, 이종 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험	3상, 이 중맹검, 위약 대조	1차 백금 기반 항암화학요법 완료 후 CR 또는 PR을 나타낸 새로 진단된, 진행 성 BRCA-변이 고도의 장 액성 또는 고도의 자궁 내막 양 난소암, 1차 복막암 및/ 또는 난관암 환자, 391명(시험군 260명, 위약군 131명)	300 mg, 1일 2회	PFS OS PFS2	<ul style="list-style-type: none"> 유효성 <table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th> <th>시험군</th> <th>위약</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>피험자수</td> <td>260</td> <td>131</td> </tr> <tr> <td>연구자 PFS (month)</td> <td>NR</td> <td>13.8</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td>0.30(0.23, 0.41)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BRIC PFS (month)</td> <td>NR</td> <td>14.1</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td>0.28(0.20, 0.39)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS (month)</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>PFS2(month)</td> <td>NR</td> <td>41.9</td> </tr> </tbody> </table> 안전성 <p>총 256 명 (98.5%)의 olaparib 군 환자 및 120 명 (92.3%)의 위약군 환자가 AE를 보고했다. olaparib 군에서 가장 흔한 AE는 (환자의 20 % 이상에서 보고) 구역, 피로, 구토, 빈혈, 설사, 변비, 미각 이상,</p> 	투여군	시험군	위약	피험자수	260	131	연구자 PFS (month)	NR	13.8	HR	0.30(0.23, 0.41)		BRIC PFS (month)	NR	14.1	HR	0.28(0.20, 0.39)		OS (month)	NR	NR	PFS2(month)	NR	41.9
투여군	시험군	위약																												
피험자수	260	131																												
연구자 PFS (month)	NR	13.8																												
HR	0.30(0.23, 0.41)																													
BRIC PFS (month)	NR	14.1																												
HR	0.28(0.20, 0.39)																													
OS (month)	NR	NR																												
PFS2(month)	NR	41.9																												

단계	임상시험 제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여 용량 및 일정	평가 항목	결과																								
						관절통, 복통, 무력증, 및 두통이다.																								
§ 효능효과: 난소암 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법																														
3상	[SOLO2] 백금 기반 항암화학요법 후 완전 또는 부분 반응을 보인 백금 민감성, 재발된 BRCA 돌연변이 난소암 환자에 대한 Olaparib 유지 단일 요법의 제 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험	3상, 이중맹검, 대조	백금 기반 화학 요법 후 완전 또는 부분 반응을 보인 BRCAm 재발성 난소암 환자, 295명(시험군 196명, 위약군 99명)	300 mg, 1일 2회	PFS OS PFS2	<p>• 유효성</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th> <th>시험군</th> <th>위약</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>피험자수</td> <td>176</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>연구자 PFS (month)</td> <td>19.1</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td>0.3(0.22, 0.41)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BRIC PFS (month)</td> <td>30.2</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td>0.25(0.18, 0.35)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS (month)</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>PFS2(month)</td> <td>NR</td> <td>18.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>• 안전성</p> <p>총 192 명 (98.5%)의 olaparib 군 환자 및 94 명 (94.9%)의 위약군 환자가 AE를 보고했다. olaparib 군에서 가장 흔한 AE는 (>30%에서 보고) 구역, 빈혈, 피로, 구토, 설사, 및 무력증이었다. 위약군에서 가장 흔한 AE는 (>30%의 환자가 보고) 구역 및 복통이었다. Olaparib 군에서 위약군 대비 5% 이상 더 높은 빈도로 보고된 반응은 다음과 같다: 구역, 빈혈, 피로, 구토, 설사, 미각 이상, 두통, 식욕 저하, 기침, 현기증, 발열, 호흡 곤란, 호중구 감소증, 혈중 크레아티닌 증가, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 호중구 수 감소, 방광염, 인플루엔자 유사 질환, 및 혈소판 수 감소. 복통은 위약군에서 olaparib 군 대비 5% 넘게 더 높은 빈도로 보고되었다.</p>	투여군	시험군	위약	피험자수	176	88	연구자 PFS (month)	19.1	5.5	HR	0.3(0.22, 0.41)		BRIC PFS (month)	30.2	5.5	HR	0.25(0.18, 0.35)		OS (month)	NR	NR	PFS2(month)	NR	18.4
투여군	시험군	위약																												
피험자수	176	88																												
연구자 PFS (month)	19.1	5.5																												
HR	0.3(0.22, 0.41)																													
BRIC PFS (month)	30.2	5.5																												
HR	0.25(0.18, 0.35)																													
OS (month)	NR	NR																												
PFS2(month)	NR	18.4																												
3상	[OlympiAD] Germeline BRCA1/2 변이를 나타내는 전이성 유방암 환자의 치료에서 올라파립 단독 요법과 의사가 선택한 항암화학요법의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 제 3상, 공개, 무작위 배정, 대조, 다기관 시험	3상, 이중맹검, 활성 약 대조	이전에 항암화학요법 치료 경험 이 있는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자, 302명(시험군 205명, 대조군 97명)	300 mg, 1일 2회	PFS OS ORR	<p>• 유효성</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th> <th>시험군</th> <th>대조약</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>피험자수</td> <td>205</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>BRIC PFS (month)</td> <td>7.0</td> <td>4.2</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td>0.58(0.43, 0.80)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS (month)</td> <td>19.3</td> <td>17.1</td> </tr> <tr> <td>PFS2(month)</td> <td>13.2</td> <td>9.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>• 안전성</p> <p>Olaparib 군에서 가장 흔한 (환자의 20 % 이상) AE는 구역, 빈혈, 구토, 피로, 설사, 및 구토로서 각각 119 명 (58.0%), 81 명 (39.5%), 61 명 (29.8%), 42 명 (20.5%) 및 41 명 (20.0%)의 환자에서 보고되었다.</p>	투여군	시험군	대조약	피험자수	205	97	BRIC PFS (month)	7.0	4.2	HR	0.58(0.43, 0.80)		OS (month)	19.3	17.1	PFS2(month)	13.2	9.3						
투여군	시험군	대조약																												
피험자수	205	97																												
BRIC PFS (month)	7.0	4.2																												
HR	0.58(0.43, 0.80)																													
OS (month)	19.3	17.1																												
PFS2(month)	13.2	9.3																												

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 난소암 : 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법
 - [SOLO1] 1차 백금기반 항암화학요법 후 BRCA 변이 진행성(FIGO Stage III-IV) 난소암 환자들에서 올라파립 유지 단독 요법의 제 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험

① 환자군 분석

- 시험대상자 집단

시험에 등록한 1084 명의 환자 (환자 동의서를 제출한 사람) 중 693 명이 무작위 배정되지 않았다. 그 중 674 명이 자격 기준을 충족하지 못했으며 대부분 BRCA 변이 부재가 이유였다. 시험에 무작위 배정된 391 명 전원이 배정된 투여를 받았으나 위약군 1 명은 시험에서 중도 탈락하여 투여하지 않았다. 환자는 전 세계 15 개 국에서 무작위 배정되었다. 가장 많은 수의 환자가 무작위 배정된 5 개 국가는 미국, 이탈리아, 스페인, 캐나다, 및 한국이다. 5 명이 글로벌 임상 시험 모집 기간 중 중국 내 시험 기관에서 무작위 배정되어 글로벌 코호트 및 중국 코호트에 모두 포함되었다.

DCO (2018년 5월 17일)에 13 명 (5.0%)의 olaparib 군 환자 및 1 명의 (0.8%) 위약군 환자가 시험 투여 중이었다. 투여를 중단한 247 명의 olaparib 군 환자 중 절반이 (123 명) 임상시험계획서에 명시된 2 년 투여를 완료하여 투여를 중단한 반면 위약군에서는 35/129 명 (27.1%)이 임상시험계획서에 명시된 2 년 투여를 완료했다. 질병 진행이 위약군의 가장 흔한 투여 중단 이유인 반면 (60.0%), olaparib 군에서 해당 수치는 19.6%에 불과했다. 두 군에서 비슷한 비율의 환자가 “기타” 이유로 시험 투여를 중단했다. 두 군 모두 이상 반응 (adverse event, AE)으로 인해 투여를 중단한 환자 비율은 적었다. 총 26 명의 olaparib 군 환자 및 3 명의 위약군 환자가 2 년 이후까지 투여를 지속했다. 전체적으로 15 명의 olaparib 군 환자 및 2 명의 위약군 환자가 2 년 시험 이후 안정 병변을 나타냈고, 임상시험계획서에 의거해 투여를 지속했다; 11 명의 olaparib 군 환자 및 1 명의 위약군 환자는 2 년 뒤 질병 증거가 없었으나 오류로 투여를 지속했다. olaparib 군 환자 2 명에서 2 년 이후까지 투여를 지속하는 주요 임상시험계획서 위반이 보고되었다. 총 29.9%의 환자가 시험을 종결했고, 대부분 사망에 기인했다.

연령, 인종, 및 민족에서 투여군 사이에 주목할 만한 차이는 없었다. 연령 중앙값은 olaparib 군 및 위약군 모두 53.0 세였다. 이 연령은 생식 세포 BRCA 변이 (gBRCAm) 난소암 환자 집단의 예상 연령 중앙값이 더 낮은 것과 일치한다. 전체적으로 대부분의 환자가 백인이었고, 나머지는 대다수가 아시아인이었다. 현재 및 과거 병력을 포함한 환자 인구학은 예상과 일치했다. 두 군 모두 대부분의 환자에서 원발 종양 부위는 난소였다. 두 군 모두 대부분의 환자가 무작위 배정 시 CR이었다 (정상 CA-125 및 질병 증거 없음으로 정의). eCRF를 바탕으로 할 때 두 군 모두 시험 시작 시 CR 환자 비율이 무작위 배정 시점의 총화 결과보다 약간 더 낮았다. eCRF의 임상시험자 보고 자료와 무작위 배정 간 불일치는 임상 시험에서 발생할 수 있는 일이다. 임상시험자가 IVRS를 이용해 환자를 무작위 배정한 뒤에는 무작위 배정 계획을 수정할 수 없다. 따라서 임상시험자가 환자를 IVRS에 따라 잘못 총화하는 일이 발생할 수 있다. 무작위 배정과 eCRF 간 불일치의 영향을 eCRF 총화 변수를 이용한 임상시험자 보고 PFS의 민감도 분석으로 평가했다. 환자 구성, 인구학, 및 질병 특성과 관련해 Myriad gBRCAm (N=383) 및 Foundation Medicine Inc (FMI) 종양 BRCA 변이 (tBRCAm) (N=324) 하위 세트는 전체 시험 집단과 일치했다.

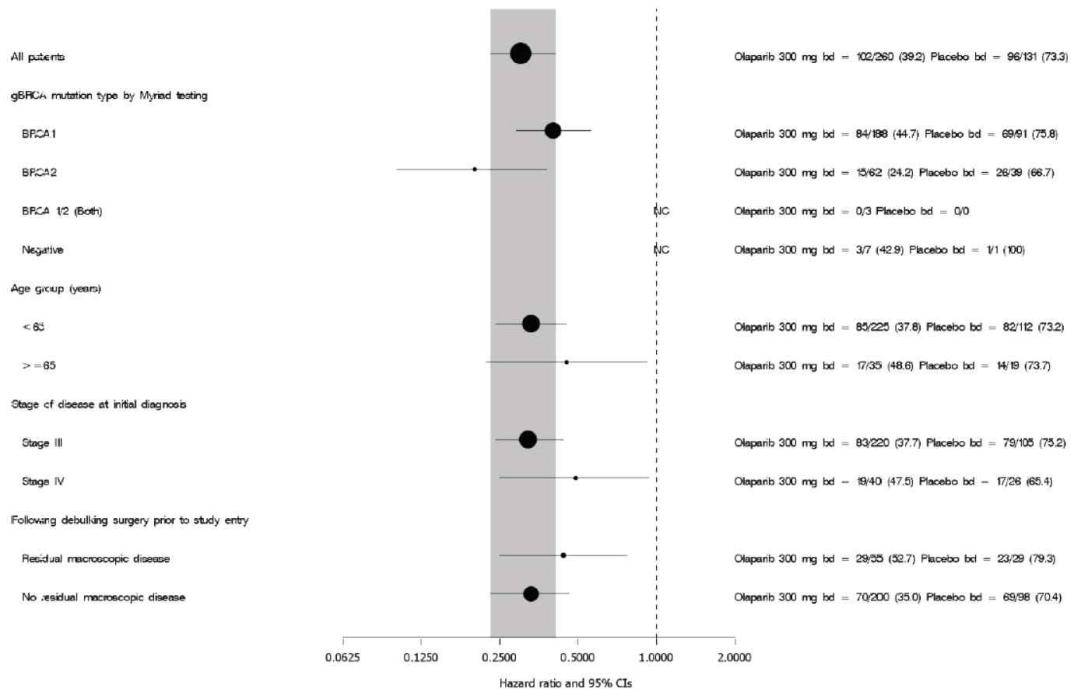
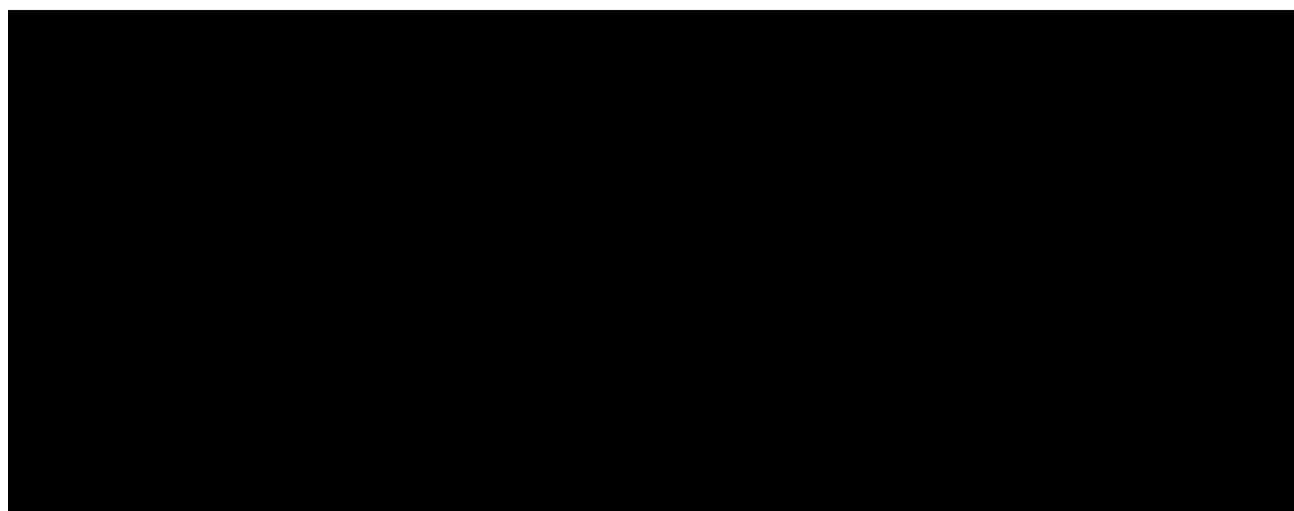
- 투여기간

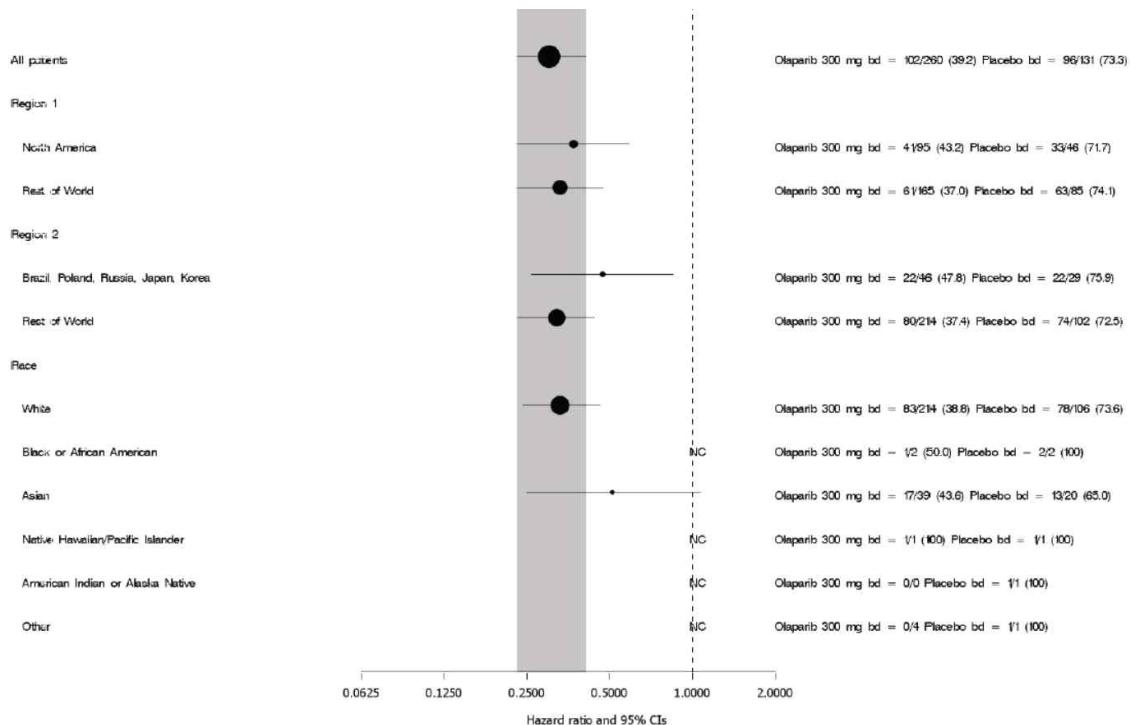
환자는 2 년 또는 수정 Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1에 의거하여 임상시험자가 평가한 방사선상의 객관적 질병 진행 시점 중 먼저 오는 시점까지 환자가 투여에서 이익을 얻고 있다고 임상시험자가 판단하며 환자가 어떠한 중단 기준도 충족하지 않는 한 시험 투여를 지속했다. 2 년 시점에 안정 병변 증거가 있는 환자 (즉, 질병 진행 증거 없음 [no evidence of disease, NED]) 또는 진행 환자는 임상시험자가 환자에게 최선의 이익이라고 판단할 경우 시험 투여를 지속할 수 있었다. 그러나 2 년 시점에 환자가 NED일 경우 시험 투여를 중단하도록 되어 있었다.

② 유효성

- PFS

2018년 5월 17일 DCO에 PFS 반응은 198 건이었다 (성숙도 50.6%). 1 차 PFS 평가 변수에 대한 통계 분석 및 민감도 분석이 Table S2에 제시되어 있다. 이 PFS 개선은 영향의 강도로 입증되듯이 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련 있었다: 진행 또는 사망 위험의 70% 감소. 중앙값은 olaparib 환자에서 도달되지 않은 반면 위약군 환자에서는 13.8 개월이었다. 카플란 마이어 추정치를 바탕으로 할 때 olaparib 군에서 무진행 상태를 유지한 환자 백분율은 1 년 시점에 87.7%, 2 년 시점에 73.6%, 3 년 시점에 60.4%, 및 4 년 시점에 52.6%인 반면 위약군에서 해당 수치는 각각 51.4%, 34.6%, 26.9%, 및 11.4%였다. 4 년 추정치는 위험 상태 환자 수가 적기 때문에 신중한 해석이 필요하다. 수정 RECIST 1.1에 따른 임상시험자 평가 PFS의 카플란 마이어 (Kaplan-Meier, KM) 그래프는 이를 시점인 무작위 배정 12 주 뒤의 RECIST 1.1 최초 평가부터 KM 곡선이 olaparib에 유리하게 큰 폭으로 분리되어 유지됨을 보여준다.





- OS

Solo1이 OS의 통계적으로 유의한 차이를 입증할 검정력을 갖추지 못한 것은 OS 시간이 PFS 시간에 비해 길고, 교차 및 다중 후속 차수 요법에 의한 혼동이 있기 때문이다. PFS 분석 시점에 Solo1에 대해 제시된 중간 OS 자료는 미성숙 상태로서 (82/391 건, 성숙도 21.0%) 각 군에서 비슷한 비율의 반응이 발생했고 (21.2% 올라파리p 군 및 20.6% 위약군), OS 중앙값이 두 투여군 모두 도달되지 않았다. HR은 올라파리p 투여 환자의 OS 손해를 시사하지 않는다(표 7). 최종 OS 분석이 성숙도 약 60% 시점에 이루어질 예정이다. 후속 항암 요법에 대한 자료가 수집

되었으며, Section 4.2.4.6에 기술되어 있다. 시험자들은 진행 후 가장 적절한 치료 선택을 결정할 수 있었다.

- PFS2

PFS2 사건은 시험자에 의해 평가된 방사선적, CA-125 또는 증상성 진행 또는 사망에 근거한다. 두 투여군에서, 2차 진행을 나타낸 환자 중 대부분은 방사선적 평가에 근거하였다. 표 7에 제시된 바와 같이, 25.2% (33/131)의 위약 투여 환자가 PARP 억제제를 포함한 1차 후속 요법을 받기는 했으나 (표 11.2.13.3, SOLO1 CSR, Module 5.3.5.3), 올라파립 투여 환자들에서 위약군에 비해 2차 진행 또는 사망의 위험에 있어서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 50% 감소를 나타내었다. Myriad gBRCAm 및 FMI tBRCAm subset의 결과는 이 평가변수에 대하여 FAS와 일치하였다. PFS2 자료는 올라파립이 진행 이후 지속적 이익을 제공하며, 추가 항암 치료의 요구 시점을 지연시키다는 것을 보여주었다.

올라파립 300 mg bd 위약

PFS (성숙도 51%)

사건 수: 총 환자 수 (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
기간의 중앙값(개월)	NR	13.8
12개월에 무진행 (%) ^a	88	51
24개월에 무진행 (%) ^a	74	35
36개월에 무진행 (%) ^a	60	27
HR (95% CI) ^b	0.30 (0.23–0.41)	
P값 (양측)	p<0.0001	

PFS2 (성숙도 31%)

사건 수: 총 환자 수 (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
기간의 중앙값(개월)	NR	41.9
HR (95% CI) ^b	0.50 (0.35–0.72)	
P 값 (양측)	p=0.0002	

중간 OS (성숙도 21%)

사건 수: 총 환자 수 (%)	55:260 (21)	27:131 (21) ^c
기간의 중앙값(개월)	NR	NR
HR (95% CI) ^b	0.95 (0.60–1.53)	
P 값 (양측)	p=0.8903	

TFST

사건 수: 총 환자 수 (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
기간의 중앙값(개월)	51.8	15.1
HR (95% CI) ^b	0.30 (0.22–0.40)	
P 값* (양측)	p<0.0001	

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

olaparib 군의 총 투여 기간 중앙값은 (106.9 주[약 2.5 개월] 2 년 투여 합계 반영) 위약군 (60.3 주[약 1.4 개월])에 비해 길었습니다.

월], 위약군의 PFS 반응)의 거의 2 배로서 olaparib 군 환자에서 약 47 주 ([약 11 개월])의 노출 이익이 있음을 알 수 있다. 높은 상대 용량 강도는 (96.2%) 대부분의 환자가 olaparib 전체 투여량을 복용할 수 있음을 시사한다. 대부분의 olaparib 투여군 환자가 1 일 평균 600 mg olaparib을 매일 투여했다

- 안전성 요약

총 256 명 (98.5%)의 olaparib 군 환자 및 120 명 (92.3%)의 위약군 환자가 AE를 보고했다. olaparib 군에서 가장 흔한 AE는 (환자의 20 % 이상에서 보고) 구역, 피로, 구토, 빈혈, 설사, 변비, 미각 이상, 관절통, 복통, 무력증, 및 두통이다. 위약군에서 가장 흔한 AE는 (환자의 20 % 이상에서 보고) 구역, 피로, 관절통, 설사, 두통, 및 기침이다. Olaparib 군에서 10 % 이상 및 위약군에서 5 % 이상 빈도로 보고된 반응의 대부분이 olaparib에 대해 밝혀진 이상 약물 반응이다. 예외는 변비, 호흡 곤란, 및 요로 감염이다. 이 중 호흡 곤란을 제외한 AE 발생률의 불균형은 노출 차이, 분류 관련 항목, 또는 개별 시험의 변동성 (다시 말해 다른 위약 대조 시험에는 불균형이 없다)으로 설명할 수 있었다. 기침, 우울증, 및 고혈압이 위약군에서 olaparib 300 mg 정제 bd 군 대비 5 % 이상 더 높은 빈도로 보고되었다. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3 등급 이상 AE가 39.2%의 olaparib 군 환자 및 18.5%의 위약군 환자에서 보고되었다. 빈혈 및 호중구 감소증이 5 % 이상 환자에서 보고된 유일한 CTCAE 3 등급 이상 AE였다. 중대한 이상 반응 (serious adverse events, SAEs)이 54 명 (20.8%)의 olaparib 군 환자 및 16 명 (12.3%)의 위약군 환자에서 보고되었다. 대부분의 SAE가 단일 환자에서 보고되었다. 빈혈이 가장 흔한 SAE였으나 (환자의 5 % 이상에서 보고) 17 명 (6.5%)의 olaparib 군 환자에서만 보고되었다.

- 치료중단 및 용량조절

투여 일시 중단으로 이어진 AE가 135 명 (51.9%)의 olaparib 군 환자 및 22 명 (16.9%)의 위약군 환자에서 발생했다. 투여 일시 중단으로 이어진 가장 흔한 AE는 (환자의 5 % 이상에서 보고) olaparib 군에서 빈혈, 구역, 구토, 호중구 감소증, 설사, 및 피로였다. 감량으로 이어진 AE가 74 명 (28.5%)의 olaparib 군 환자 및 4 명 (3.1%)의 위약군 환자에서 발생했다. 감량으로 이어진 가장 흔한 AE는 (5 명 초과 환자에서 보고) olaparib 군에서 빈혈, 피로, 구역, 및 호중구 감소증이었다. 시험 투여 영구 중단으로 이어진 AE가 30 명 (11.5%)의 olaparib 군 환자 및 3 명 (2.3%)의 위약군 환자에서 발생했다. 이 AE의 대부분이 소실되었거나 소실 중이었다. Olaparib 군에서 시험 투여 영구 중단으로 이어진 가장 흔한 AE는 (2 명 초과 환자에서 보고) 빈혈, 구역, 및 피로였다. 이 시험의 특별 관심 이상 반응은 골수이형성 증후군 (myelodysplastic syndrome, MDS)/AML, 새로운 원발 악성 종양, 및 폐렴의 중요한 잠재적 위험이다.

- 사망

대부분의 사망이 연구 대상 질환에 기인했으며 두 투여군에서 비율이 비슷했다. 투여 중 또는 추적 관찰 기간 30 일 이내에 발생한 AE로 인해 사망한 환자는 없었다. 2 명의 olaparib 군 환자에서 추적 관찰 기간 30 일 이후 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukaemia, AML)이 발생했으며 결과는 치명적이었다. 1 명에서 AML 반응이 제807일 (추적 관찰 이후 기간)에 보고되었다. 환자는 제1084일 (olaparib 최종 투여 328 일 뒤)에 사망했다. 다른 환자에서 AML 반응이 제571일에 보고되었다 (추적 관찰 이후 기간). 환자는 olaparib 최종 투여 308 일 뒤인 제825일에 사망했다. 1 명이 패혈성 쇼크로 사망했다 (이 반응은 추적 관찰 30 일 이후에 발생했으므로 AE로 보고되지 않았다); 그러나 이 환자는 골수증식성 신생물 (제609일에 시작) SAE도 진행 중이었다. 사망의 2 차 원인은 동종 줄기세포 이식 후 이식편 대 속주 질환에 따른 면역 억제다. 1 명이 최종 olaparib 투여 115 일 뒤 의도적 일산화탄소 과다 흡입으로 사망했다.

- 난소암 : 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법
- [SOLO2] 백금 기반 항암화학요법 후 완전 또는 부분 반응을 보인 백금 민감성, 재발된 BRCA 돌연변이 난소암 환자에 대한 Olaparib 유지 단일 요법의 제 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험

① 환자군 분석

- 주요 선정기준 :

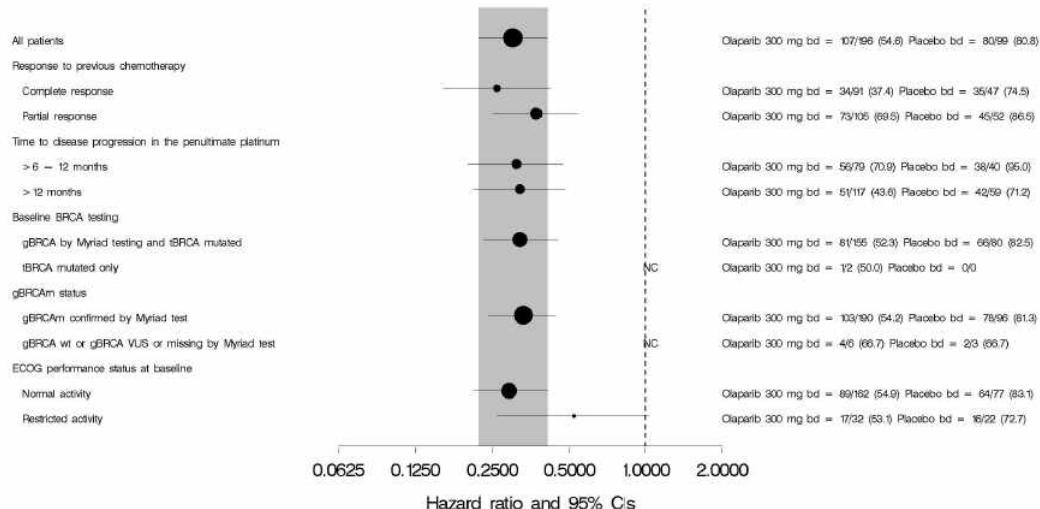
백금 민감 재발성 고등급 장액성 난소암 (high-grade serous ovarian cancer, HGSOC) 환자 (1차 복막암 및/또는 나팔관암 환자 포함) 또는 백금 기반 화학 요법 후 반응했으며 유방암 감수성 유전자 (breast cancer susceptibility gene, BRCA) 돌연변이가 있는 고등급 자궁내막양 암 환자를 대상으로 했다. 환자는 penultimate 백금 기반 화학 요법 완료 후 백금 감수성이 있는 것으로 확인되어야 이 시험에 등록할 수 있었다. 백금 민감도는 최종 백금 화학 요법 완료 후 질병 진행 (임상시험자가 결정) 시점까지 >6개월 (최소 183일)로 결정했다. 환자는 시험 시작 전 최소 2차 백금 기반 요법을 완료했어야 한다. 또한 환자는 이 최종 백금 요법 완료 후 베이스라인 시 객관적 부분 반응 (partial response, PR) 또는 완전 반응 (complete response, CR) (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST] 및/또는 Cancer Antigen-125 [CA-125]에 의거)을 입증해야 시험에 등록할 수 있었다. 환자는 화학 요법 최종 투여 후 8주 이내에 무작위 배정되었다. 무작위 배정 전 생식 계열 또는 종양 표본에서 BRCA 돌연변이가 있는 것으로 확인된 환자가 이 결과를 바탕으로 시험에 참여했다.

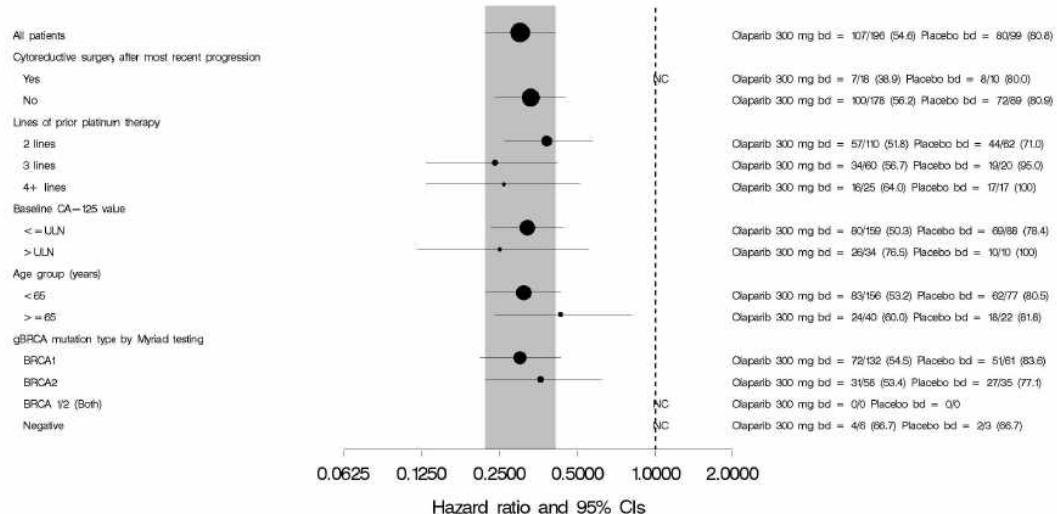
- 등록된 환자 : 군간 차이를 나타내지 않음

② 유효성

- PFS

임상시험자의 평가를 바탕으로 한 1차 PFS 분석을 위한 DCO 시점에 (2016년 9월 19일) 187 건의 PFS 반응이 발생했다 (63.4% 성숙도). 1차 PFS 분석의 HR에 따르면 olaparib에서 위약 대비 질병 진행 또는 사망 위험의 임상적으로 유의한 70% 감소가 있었다. PFS 중앙값은 olaparib 군에서 (19.1 개월) 위약군에 비해 (5.5 개월) 통계적으로 및 임상적으로 유의하게 더 길었다. 개정된 RECIST 1.1에 의거해 임상시험자가 평가한 PFS에 대한 캐플란 마이어 (KM) 그래프을 살펴보면 첫 번째 RECIST 1.1 평가 시점인 무작위 배정 후 12주부터 KM 곡선이 olaparib에 유리하게 큰 폭으로 분리되며 이러한 초기 경향이 지속적으로 이어진다 (Figure S1). 민감도 분석은 (평가 시점 편향, 탈락 편향, 및 확인 [임상시험자 vs BICR] 편향) 모두 1차 PFS 분석과 일치했다 (표 2).





- 2차 변수

	Olaparib 300 mg bd (N=196)	위약 (N=99)
PFS2^a		
사건 수 (%) ^b	70 (35.7)	49 (49.5)
증양값 PFS2(개월) ^b	NR	18.4
HR (95% CI) ^c	0.50 (0.34, 0.72)	
양측 p-값 ^d	p=0.0002	
OS^e		
사건 수 (%) ^f	45 (23.0)	27 (27.3)
증양값 OS(개월) ^b	NR	NR
HR (95% CI) ^c	0.80 (0.50, 1.31)	
양측 p-값 ^d	p=0.4267	
TDT^g		
사건 수 (%) ^f	112 (57.1)	86 (86.9)
증양값 TDT(개월) ^b	19.4	5.6
HR (95% CI) ^c	0.31 (0.23, 0.42)	
명목 양측 p-값 ^d	p<0.0001	
TFST^g		
사건 수 (%) ^h	92 (46.9)	79 (79.8)
증양값 TFST(개월) ^b	27.9	7.1
HR (95% CI) ^c	0.28 (0.21, 0.38)	
명목 양측 p-값 ^d	p<0.0001	
TSST^g		
사건 수 (%) ^h	68 (34.7)	60 (60.6)
증양값 TSST(개월) ^b	NR	18.2
HR (95% CI) ^c	0.37 (0.26, 0.53)	
명목 양측 p-값 ^d	p<0.0001	
개정된 RECIST 1.1에 의한 최초 진행, CA-125 또는 사망까지 걸린 시간ⁱ		
사건 수 (%) ^j	109 (55.6)	81 (81.8)
증양값 무진행 생존(개월) ^b	16.9	4.9
HR (95% CI) ^c	0.30 (0.23, 0.41)	
명목 양측 p-값 ^d	p<0.0001	

olaparib 군에서 위약군에 비해 무작위 배정부터 PFS2 또는 사망까지 걸린 시간이 통계적으로 및 임상적으로 유의하게 연기되었다. 두 투여군 모두 2차 진행 환자의 대부분에서 2차 진행 반응의 대부분이 방사선 평가를 바탕으로 했다 (46/70 건 olaparib 군 및 38/49 건 위약군). DCO에 OS 자료는 미성숙이었고 (성숙도 24.4%), OS 손실을 시사하는 증거가 없었으며 HR이 산술적으로 olaparib에 유리했다. 첫 번째 후속 요법 시작 또는 사망까지 걸린 시간 및 두 번째 후속 요법 시작 또는 사망까지 걸린 시간과 관련해 olaparib 군에서 위약군에 비해 명목상 통계적으로 및 임상적으로 유의한 연기가 나타나 1차 PFS 분석에서 관찰된 이익과 일치했다. Olaparib 군에서 위약군에 비해 무작위 배정부터 투여 중단 또는 사망까지 걸린 시간에 명목상 통계적으로 그리고 임상적으로 유의한 감소가 있었고, 개정된 RECIST 1.1 또는 CA-125에 의한 최초 진행 또는 사망까지 걸린 시간에 명목상 통계적으로 유의한 감소가 나타나 1차 PFS 분석에서 관찰된 이익과 일치했다.

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

시험 투여에 대한 노출 중앙값은 84.1 주 (약 19 개월) 및 24 주 (약 6 개월)이다 (각각 olaparib 300 mg 정제 bd 및 위약군). 상대 용량 강도 중앙값은 olaparib 군 및 위약군에서 각각 98.4% 및 99.4%, 계획 용량 백분율 중앙값은 각각 98.1% 및 99.6%다. olaparib 투여군에서 대부분의 환자가 1일 평균 용량 600 mg olaparib을 투여했다.

- 안전성 요약

총 192 명 (98.5%)의 olaparib 군 환자 및 94 명 (94.9%)의 위약군 환자가 AE를 보고했다. olaparib 군에서 가장 흔한 AE는 (>30%에서 보고) 구역, 빈혈, 피로, 구토, 설사, 및 무력증이었다. 위약군에서 가장 흔한 AE는 (>30%의 환자가 보고) 구역 및 복통이었다. Olaparib 군에서 위약군 대비 5% 이상 더 높은 빈도로 보고된 반응은 다음과 같다: 구역, 빈혈, 피로, 구토, 설사, 미각 이상, 두통, 식욕 저하, 기침, 현기증, 발열, 호흡 곤란, 호중구 감소증, 혈중 크레아티닌 증가, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 호중구 수 감소, 방광염, 인플루엔자 유사 질환, 및 혈소판 수 감소. 복통은 위약군에서 olaparib 군 대비 5% 넘게 더 높은 빈도로 보고되었다.

대부분의 AE가 Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) 1 또는 2 등급이었다. CTCAE 3 등급 이상 AE 환자 백분율은 olaparib 군이 (36.9%) 위약군보다 (18.2%) 높았다. olaparib 군에서 가장 빈번하게 보고된 CTCAE 3 등급 이상 AE는 빈혈이었다 (19.5%); 나머지 CTCAE 3 등급 이상 AE 발생률은 훨씬 낮았다 ($\leq 3.1\%$). 위약군에서 가장 빈번하게 보고된 CACAE 3 등급 이상 AE는 호중구 감소증이었다.

- 치료중단 및 용량조절

투여 중단으로 이어진 AE를 보고한 환자 비율은 olaparib 군이 (88 명 [45.1%]) 위약군보다 (18 명 [18.2%]) 높았다. Olaparib 군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 AE는 빈혈, 구토, 구역, 호중구 감소증, 피로, 복통, 설사, 및 백혈구 감소증이었다. 용량 감소로 이어진 AE를 보고한 환자 비율은 olaparib 군이 (49 명 [25.1%]) 위약군보다 (3 명 [3.0%]) 높았다. Olaparib 군에서 용량 감소로 이어진 가장 흔한 AE는 빈혈, 무력증, 피로, 백혈구 감소증 및 혈소판 감소증이었다.

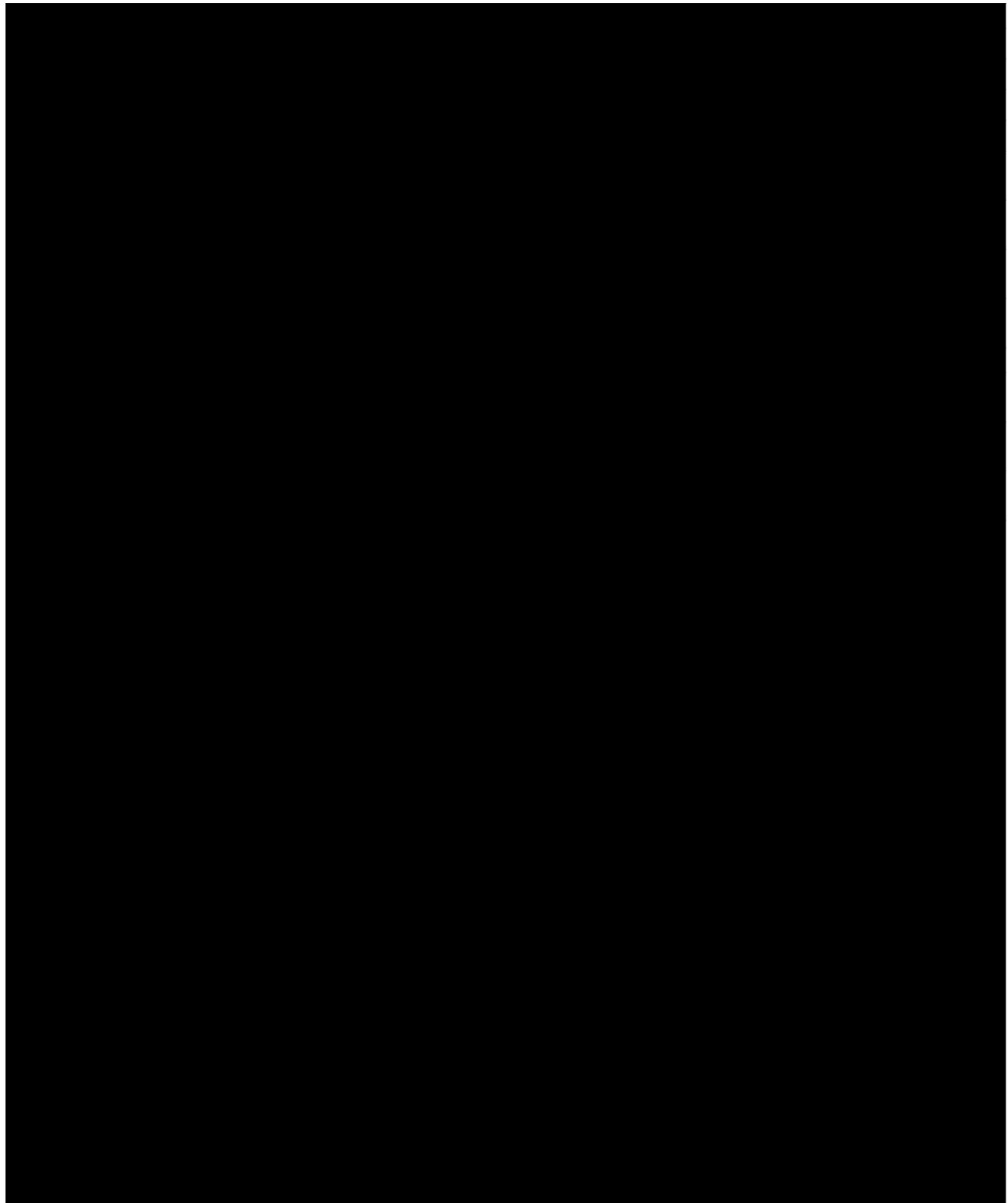
AE로 인해 중단한 환자 백분율은 olaparib 군이 (21 명 [10.8%]) 위약군보다 (2 명 [2.0%]) 높았다. 1명 초과 환자에서 olaparib 중단으로 이어진 유일한 AE는 빈혈 (6 명 [3.1%]) 및 호중구 감소증이었다 (2 명 [1.0%]); 추가로 1 명이 호중구 수 감소 AE로 인해 olaparib을 중단했다. 임상시험자는 olaparib 영구 중단으로 이어진 9 건의 AE를 중대한 것으로 판단했다: CTCAE 5 등급 AML, CTCAE 4 등급 급성 골수 이형성 증후군 (myelodysplastic syndrome, MDS), CTCAE 3 등급 빈혈 (2 명), CTCAE 3 등급 복통, CTCAE 3 등급 말초 부종, CTCAE 3 등급 근 무력, CTCAE 3 등급 위암 및 CTCAE 1 등급 폐렴. 위약군에서 2 건의 AE가 2 명의 투여 중단으로 이어졌다 (침윤성 관내 유방 암종 SAE 및 CTCAE 3 등급의 중대하지 않은 혈소판 감소증 AE).

- 사망

FAS에서 295명 중 72명이 시험 기간 중 사망했다: 45 명 (23.0%) 및 27 명 (27.3%), 각각 olaparib 군 및 위약군. 모든 환자가 연구 대상 질환과 관련해 사망했으나 olaparib 군 환자 1 명은 예외적으로 제526일 (추적 관찰 기간)에 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukaemia, AML)이 발달해 olaparib 최종 투여 후 177 일에 사망했고, 후에 olaparib에 노출된 위약군 환자 1 명은 제659 일 (추적 관찰 기간)에 AML이 발생해 위약 최종 투여

후 442 일, 시험 후 olaparib 최종 투여 후 약 3 개월 시점에 사망했다. 또한 3 명이 질병 진행에 기인한 사망이 아닌 것으로 잘못 분류되었다: Patient E2312502는 olaparib 군 환자로서 제128일 질병 진행으로 인해 시험 투여를 중단하고, 제602일 장 폐색으로 인해 사망했다. Patient E2805504는 olaparib 군 환자로서 제165일 질병 진행으로 인해 시험 투여를 중단하고, 제582일 난소암으로 인해 사망했다. Patient E7007504는 위약군 환자로서 제213일 질병 진행으로 인해 시험 투여를 중단했고, 제810일 원인 불명으로 사망했다.

[REDACTED]



- 유방암 : 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료
 - [OlympiAD] Germline BRCA1/2 변이를 나타내는 전이성 유방암 환자의 치료에서 올라파립 단독 요법과 의사가 선택한 항암 화학요법의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 제 3상, 공개, 무작위 배정, 대조, 다기관 시험

① 환자군 분석

- 주요 선정기준 :

사전에 규정된 환자 집단은 gBRCA 돌연변이가 입증되었고, 한 가지 이상의 호르몬 치료에 실패했거나 호르몬요법에 적절하지 않은 호르몬 수용체-양성 질환 환자에 대해 전이성 질병 근거가 있으며, HER2-음성 상태이고, 이전에 안트라사이클린(금기가 아니라면) 및 보조 또는 전이성 환경에서 탁산으로 치료를 받은 유방암 환자를 포함하였다.



- 등록된 환자

olaparib 군 및 의사 선택 항암화학요법군은 연령, 인종, 및 민족 측면에서 균형을 이루었다. FAS에 포함된 환자 302 명 중 7 명이 남성이었다 (5 명 [2.4%] olaparib 군 환자 및 2 명 [2.1%] 의사 선택 항암화학요법군 환자). 연령 중앙값은 olaparib 군 44 세, 의사 선택 항암화학요법군 45 세다. 대부분의 환자가 백인이었고 (65.2%), 나머지는 거의 다 아시아인이었다 (31.1%). 투여군 간 질병 특성은 대체로 균형을 이루었다. 예상대로 무작위 배정 투여군은 과거 항암화학요법의 실시, 호르몬 수용체 상태, IVRS 자료를 기초로 한 과거 백금 요법 실시의 증화 요인에서 우수한 균형을 이루었다. 전이성 질환에 대해 taxane (docetaxel 및 paclitaxel)이 가장 흔하게 사용되었고, capecitabine 또는 gemcitabine이 그 뒤를 이었다. 전이성 유방암에 대한 과거 질병 관련 항암화학요법의 사용은 두 투여군에서 균형을 이루었다. 유방암에 대해 백금을 투여한 적이 있는 환자 수는 전체 증화 요인에서 투여군 간 균형을 이루었다. 동시 투여 제제는 표적 집단 환자에 대해 흔하게 처방되는 약물을 대표했으며 시험 결과에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 판단되었다.

- 대조군

HER2-음성 전이성 유방암 환자를 위해 선호하는 일차 단일 화학요법은 없다. 단일 제제 카페시타빈, 비노렐빈 또는 에리불린을 이용한 순차적인 단일요법이 안트라사이클린(금기가 아니라면) 및 탁산(보조 또는 전이성 환경에서)으로 사전 치료받았으며 더 이상의 호르몬 치료가 적응증이 아닌 전이성 유방암 환자에 대해 선호하는 선택 방법 중 하나이다. 병용 화학요법은 신속한 임상 진행, 생명을 위협하는 내장 전이가 있거나 신속한 증상 및/또는 질병 조절이 필요한 환자를 위해 남겨 두어야 한다 (Cardoso et al 2017; NCCN 2017). 전이성 유방암이 있고 이전에 안트라사이클린 및 탁산에 실패한 환자를 대상으로 한 단일 표준 치료가 없기 때문에, 그리고 국제적으로 합의한 첫 가이드라인에 맞춰, 화학요법으로 의사가 선택한 카페시타빈, 비노렐빈 또는 에리불린을 시험의 대조군으로 제시하였다. 어떤 제제도, 승인된 표준 용량을 이용했을 때 이러한 환경에서 명확한 장점을 보여주지 못했으며 전이성 유방암 환경에서 시행된 다른 등록 시험은 유사한 접근법인 활성 대조약으로 의사가 선택한 복합 치료를 활용하였다 (Cortes et al 2011). 따라서 환자는 올라파립 300 mg bd 군 또는 의사가 선택한 화학요법 군에 2:1로 무작위 배정되었다.

② 유효성

- PFS

BICR 기반 1 차 PFS 분석 DCO에 234 건의 진행 또는 사망 반응이 발생했다 (자료 성숙도 77.5%); 36 명 (17.6%)의 olaparib 투여 환자 및 16 명 (16.5%)의 의사 선택 항암화학요법 투여 환자가 분석 시점에 무진행으로 확인되었다. 1 차 PFS 평가 변수의 통계 분석 및 민감도 분석이 Table S2에 정리되어 있다. 1 차 PFS 분석의 HR은 olaparib에서 의사 선택 항암화학요법 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련 있는 질병 진행 또는 사망 위험의 42 % 감소를 시사했으며 (HR 0.58; 95% CI 0.43, 0.80, p=0.0009) PFS 중앙값은 olaparib 군에서 7.0 개월, 의사 선택 항암화학요법군에서 4.2 개월이었다. BICR 평가 PFS에 대한 카플란 마이어 (Kaplan-Meier, KM) 그래프는 6 주 시점의 첫 번째 방사선 평가부터 olaparib에 유리하게 곡선이 명확히 분리됨을 보여준다

(Figure S2).

그림 4 하위군별, PFS (BICR), Forest 플롯 (FAS)

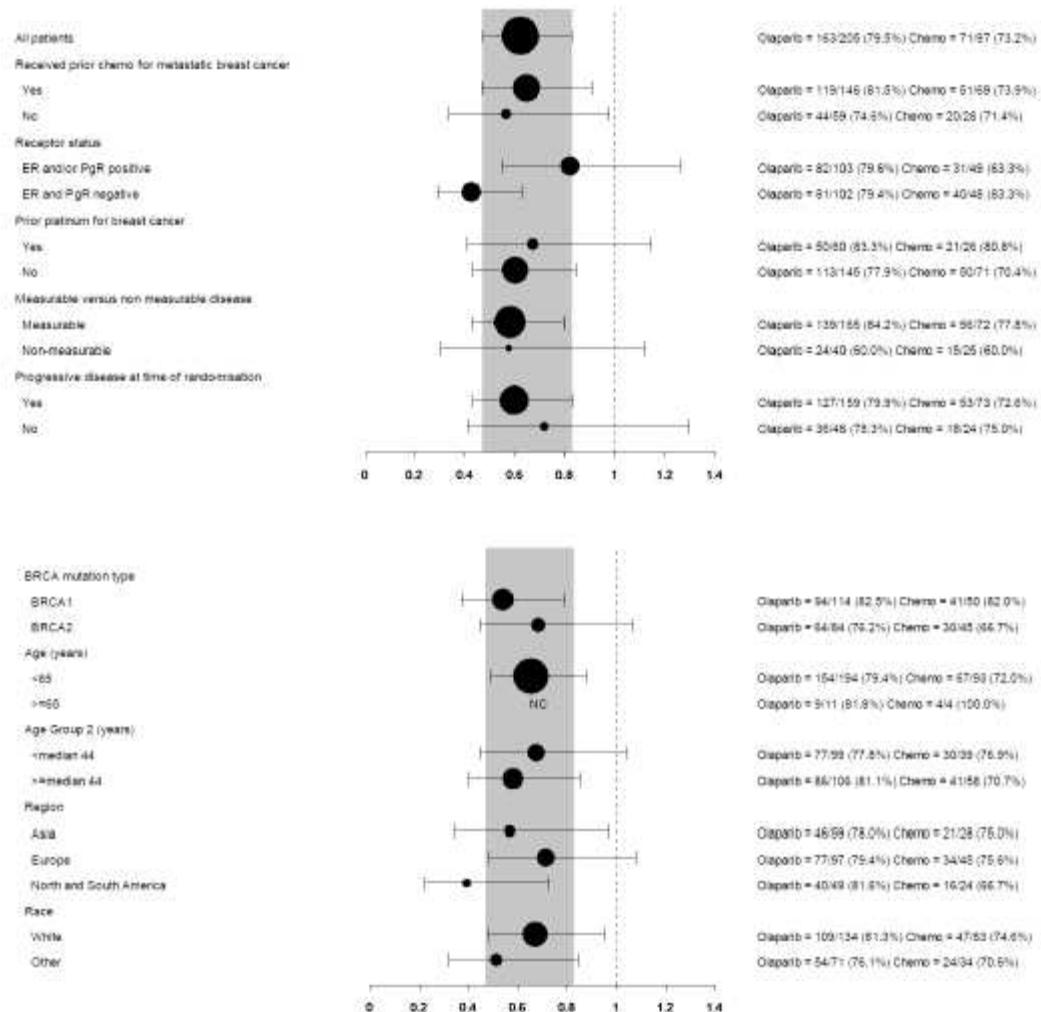
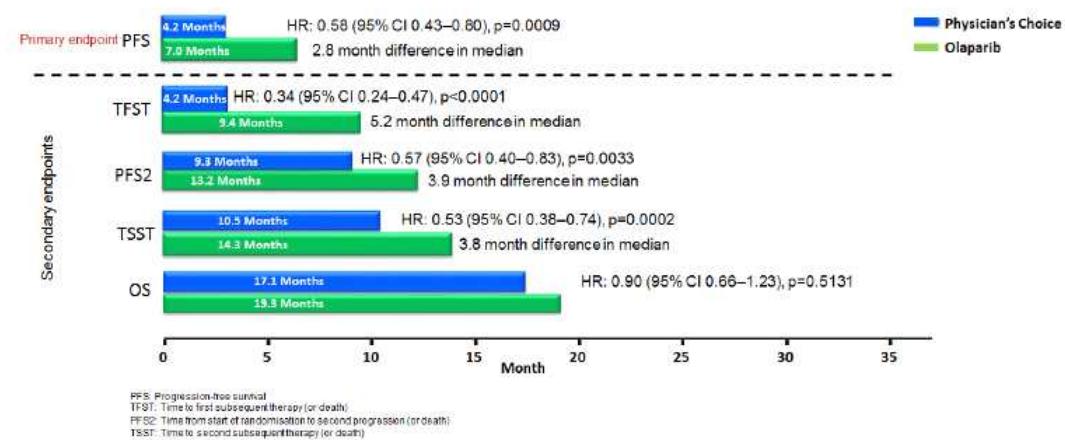


그림 2 유효성 결과에 대한 그래프 요약 (FAS) (PFS, TFST, PFS2, TSST 의 경우 DCO 2016년 12 월 9 일; OS 의 경우 DCO 2017년 9 월 25 일)



<하위군 분석>

ER 및/또는 PgR 양성		ER 및 PgR 음성	
올라파립 300 mg bd N=103	의사의 선택 ^a N=49	올라파립 300 mg bd N=102	의사의 선택 ^a N=48
BICR에 의한 PFS			
PFS 중간값 (개월)	8.31	5.09	5.55



- PFS2

의사가 선택한 화학요법 투여 환자와 비교하여 올라파립 투여 환자에서 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미 있는 PFS2 개선이 있었다. Myriad CDx gBRCAm 하위군의 결과도 이러한 평가변수에서 FAS와 일치하였다. PFS2 자료는 올라파립이 추가적인 항암 치료가 필요한 시점까지 의미 있게 지연시킨다는 점을 입증한다.

- OS

최종 OS 분석은 64%의 성숙도에서 이루어졌다. HR은 의사가 선택한 화학요법보다 올라파립에 수치상 유리하였고 OS 중간값의 차이가 올라파립에 유리한 2.2개월로 OS 손상(detriment)을 시사하지 않았다 (표 5). 후속 항암요법에 관한 자료를 수집하였으며 4.2.4.7항에 서술한다. Myriad CDx gBRCAm 군의 OS 결과도 FAS와 일치하였다 (표 5).

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

안전성 분석 세트의 총 투여 기간 중앙값은 olaparib 군이 의사 선택 항암화학요법군에 비해 약 2.5 배 더 길었다 (251 일 [8.2 개월] 대 105 일 [3.4 개월]). olaparib 군에서 총 투여 기간 중앙값은 (251 일) 실제 투여 기간 중앙값과 (230 일) 비슷해 대부분의 환자가 배정된 치료를 받을 수 있었고, 연기/일시 중단이 투여 기간에 유의한 영향을 미치지 않았음을 시사했다. 의사 선택 항암화학요법군의 각 투여 주기는 21 일이었다. 의사 선택 항암화학요법의 평균 주기 수는 6.9 주기였다 (중앙값 5.0 주기; 범위 0 ~ 33).

- 안전성 요약

Olaparib 군에서 가장 흔한 (환자의 20 % 이상) AE는 구역, 빈혈, 구토, 피로, 설사, 및 구토로서 각각 119 명 (58.0%), 81 명 (39.5%), 61 명 (29.8%), 42 명 (20.5%) 및 41 명 (20.0%)의 환자에서 보고되었다. 의사 선택 항암화학요법군에서 가장 흔한 AE는 (환자의 20 % 이상) 구역, 호중구 감소증, 빈혈, 피로, 설사, 손발바닥 흥반성 이상 감각 증후군, 및 백혈구 수 감소로서 각각 32 명 (35.2%), 28 명 (30.8%) 23 명 (25.3%), 21 명 (23.1%), 20 명 (22.0%), 19 명 (20.9%) 및 19 명 (20.9%)의 환자에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 AE는 olaparib 및 의사 선택 항암화학요법에 대해 밝혀진 안전성 프로파일과 일치했다. 호중구 감소증/호중구 수 감소, aspartate aminotransferase 증가, alanine aminotransferase 증가, 근육통, 탈모, 말초 감각 신경병증, 및 손발바닥 흥반성 감각 이상 증후군이 환자 선택군에서 olaparib 군 대비 >5% 높은 비도로 발생했다. gBRCAm 및 새로운 돌연변이 하위 세트에서 가장 흔한 AE는 안전성 분석 세트와 비슷했다. gBRCAm 및 새로운 돌연변이 하위세트에서 인과관계가 있는 AE는 안전성 분석 세트와 비슷한 반응 패턴을 나타냈다.

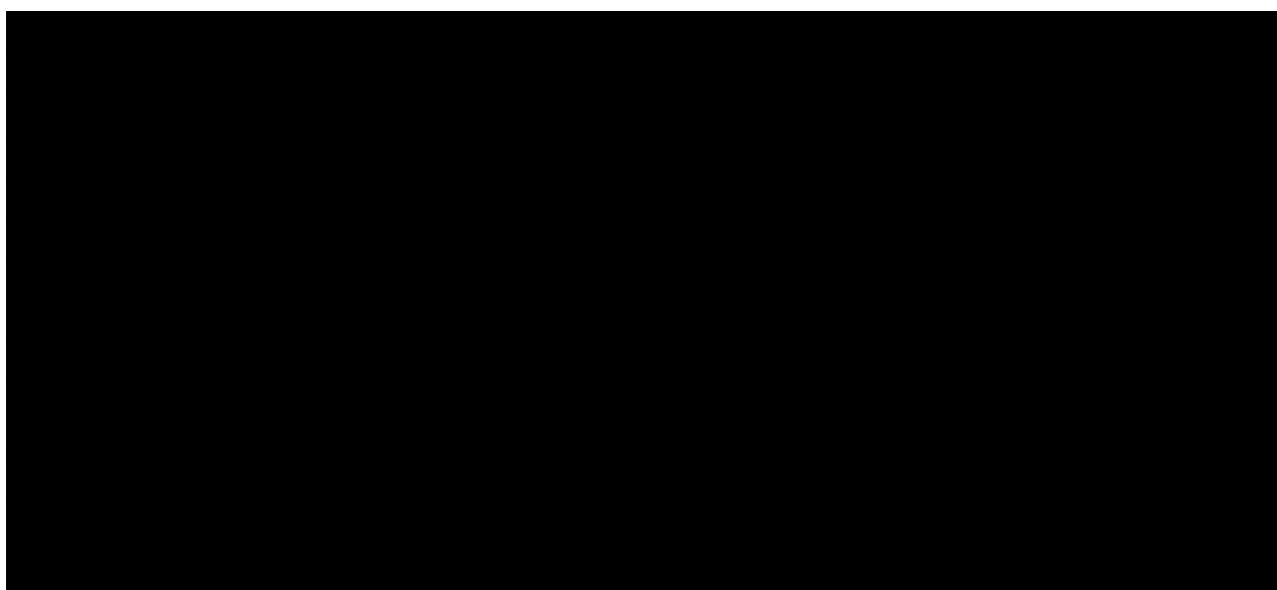
가장 흔한 CTCAE 3 등급 이상 AE는 전체적으로 혈액학 반응이었다; 빈혈은 olaparib 투여 환자에서 더 흔했고, 호중구 감소증/호중구 수 감소는 의사 선택 투여 환자에서 더 흔했다. 혈액 및 림프계 장애 SOC에서 CTCAE 3 등급 이상 AE 전체 발생률은 서로 비슷했다 (18.5% olaparib 대 19.8% 의사 선택).

- 치료중단 및 용량조절

투여 일시 중단으로 이어진 AE는 olaparib 군에서 산술적으로 더 높은 비율로 발생했으나 (35.1% olaparib 군 대 27.5% 의사 선택 항암화학요법군) 이 군의 노출 기간이 2.5 배 더 긴 점을 감안해 고려해야 한다. 대부분의 일시 중단/연기가 AE에 기인했다: olaparib 투여의 일시 중단으로 이어진 가장 흔한 AE는 혈액학 반응이었다: 빈혈, 호중구 감소증, 백혈구 감소, 및 백혈구 감소증. olaparib 군에서 투여 일시 중단으로 이어진 AE는 대체로 olaparib에 대한 관련성이 밝혀진 반응이었다. 의사 선택 항암화학요법군에서 투여 연기로 이어진 가장 흔한 AE는 호중구 감소증, 손발바닥 흥반성 감각 이상 증후군 및 호중구 수 감소였다. olaparib 군의 용량 감소는 의사 선택 항암화학요법군에 비해 산술적으로 더 낮은 비율의 환자에서 발생했다. olaparib 감량으로 이어진 가장 흔한 AE는 혈액학 반응이다: 빈혈, 호중구 감소증, 호중구 수 감소, 및 피로. 의사 선택군의 감량으로 이어진 가장 흔한 AE는 손발바닥 흥반성 감각 이상 증후군, 호중구 감소증, 호중구 수 감소, 및 백혈구 수 감소다. 환자 선택 항암화학요법군에서 연기 환자 비율은 35 명 (38.5%)이고, 감량 환자 비율은 28 명 (30.8%)이다. olaparib 군에서 대부분의 환자가 olaparib 1 일 총 투여량 >500 mg, ≤600 mg을 투여했다. 감량 환자 비율은 시간에 따라 약간 증가했다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론



6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

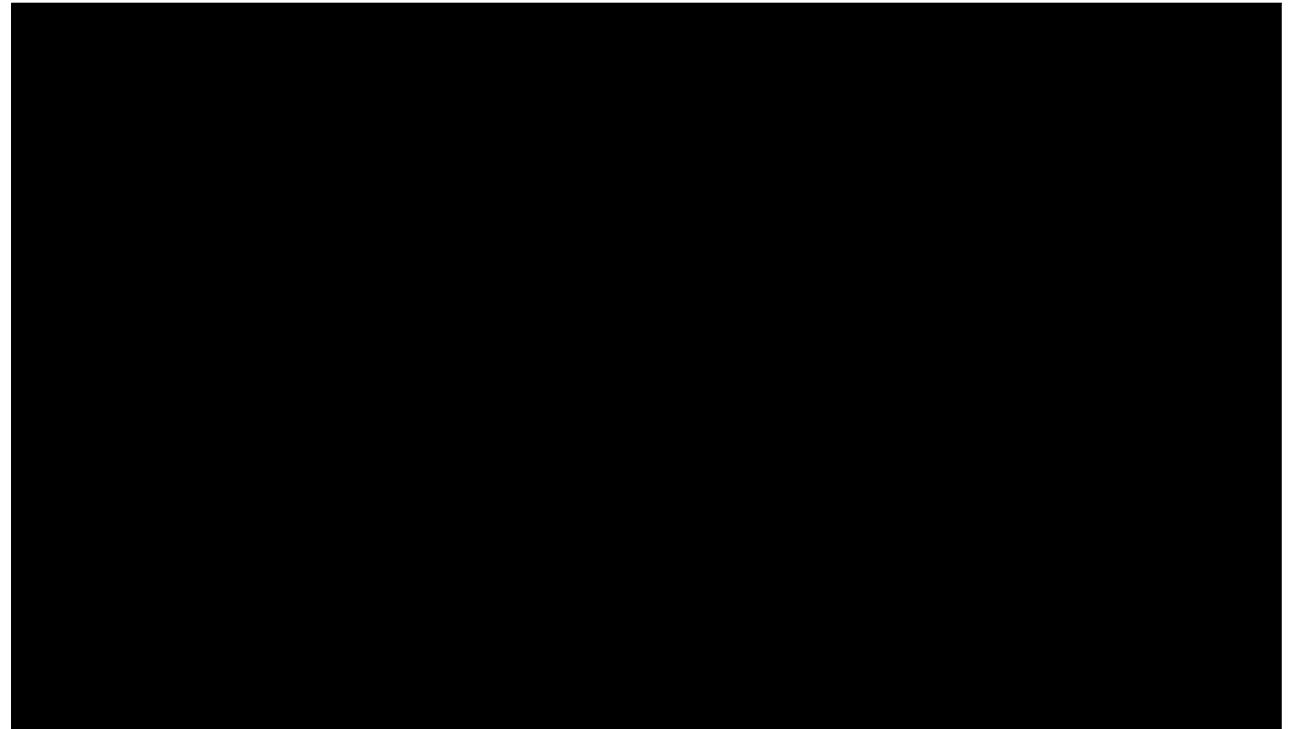
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 이익-위험 결론

- 난소암 : 난소암은 환자 생존에 거의 영향이 없는 효과적인 치료제의 발전이 거의 없는 질병이다. 현재, 진행성 난소암 환자에 대한 5년 생존률은 29%이다 (Siegel et al 2018). 41개월의 추적관찰 중앙값 이후 올라파립 군에서는 PFS 중앙값에 도달하지 않았으며, 위약에 비해 추정되는 개선 기간 3년인 올라파립은 BRCAm 질병이 있는 환자에 대한 결과를 유의하게 개선시킬 수 있는 전례없는 능력이 있다. 질병 조절을 위한 활성 유지 요법을 받는 것은 병원 환경 밖에서 양질의 시간들을 보내면서, 환자들이 보고 기다리는 것 이상의 것이 이루어지고 있다는 것을 느끼면서 안심하고 관리받고 있다는 생각을 가지게 한다. 따라서, 올라파립은 PFS에서 상당한 개선을 나타내고, 내약성이 양호하며, 추가 치료에 의한 부정적 영향을 나타내지 않고 잠재적으로 완치율을 개선시킨다는 점에서 1차 치료 조건에서 시작되어야 한다. 따라서, 제안된 적응증 “린파자는 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA-변이 고도의 상피성 난소암, 난관암, 또는 일차 복막암이 있는 성인 환자의 유지 치료를 위한 단독 요법에 사용된다”는 가장 적절한 것으로 판단되며, 해결되지 못한 의학적 요구가 높고, 치료 선택이 제한적인 환자 집단인 BRCAm 진행성 난소암 환자에 대한 유지 치료 조건에서 1차 표적 PARP 억제제 치료 선택이 될 수 있다.

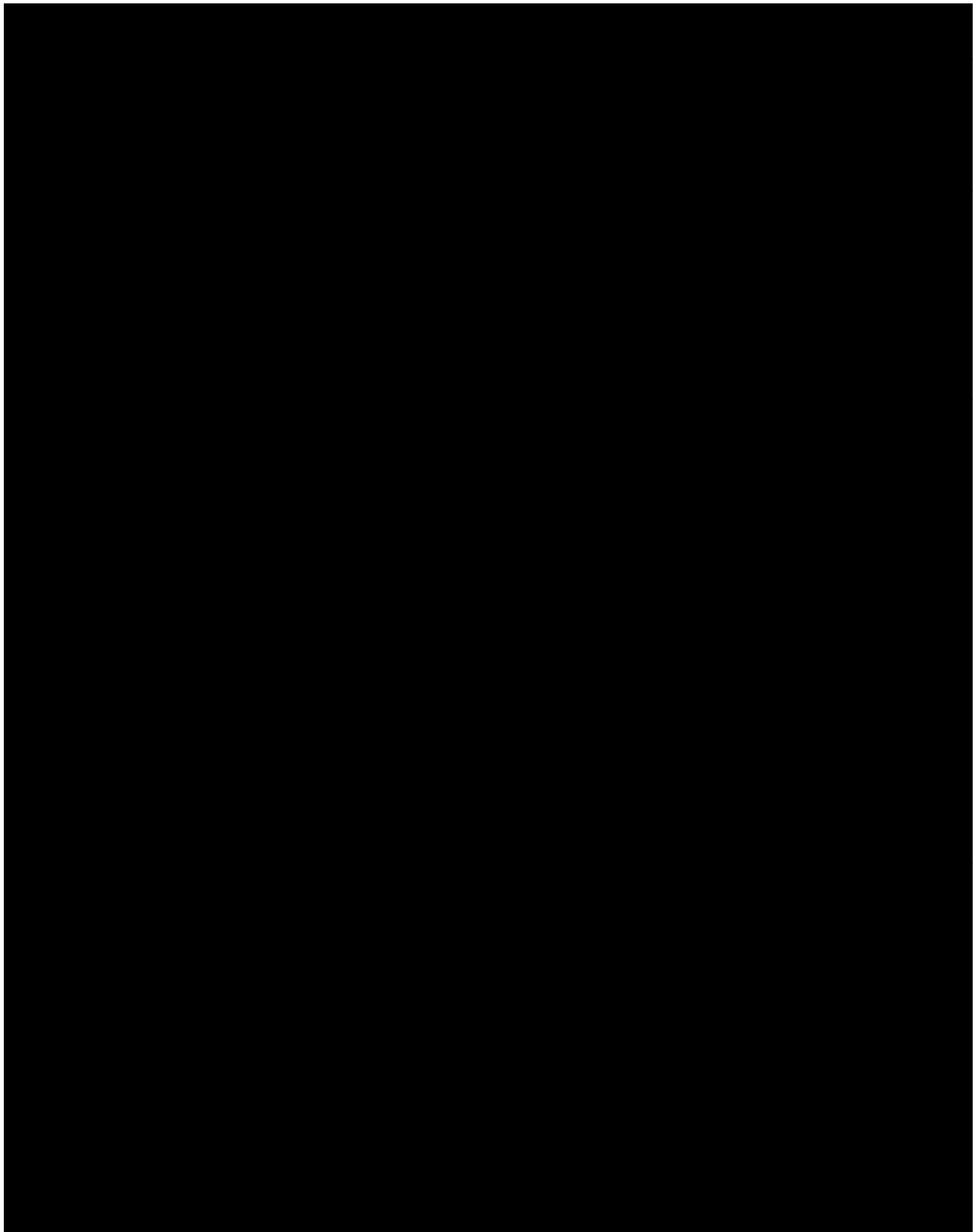
- 유방암 : 올라파립은 HER2-음성 전이성 유방암이 있는 gBRCAm 환자에서 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 PFS 개선을 나타낼뿐만 아니라, 통계적으로 유의한 PFS2 개선, OS 손상 없음, 의사가 선택한 화학요법 군 대비 올라파립 군에서 ORR 두 배, 전반적인 HRQoL의 명목상 통계적으로 유의한 개선을 보이는 등 긍정적인 유익성-위험성 프로파일을 제공한다. 올라파립을 통해 규명된 안전성 위험성은 제안된 적응증 맥락에서 허용 가능한 것으로 간주된다. 올라파립과 연관된 AE는 대체로 경증 또는 중등증이었고, 표준 치료를 통해 관리 가능한 것으로 간주된다. 올라파립이 이러한 치료 환경에서 사용하는 데에 적절하다는 점을 입증한다. 또한, 정제 제형은 현재 이용할 수 있는 다른 치료 방안과 비교하여 경구 투여의 편의성을 제공해 준다.

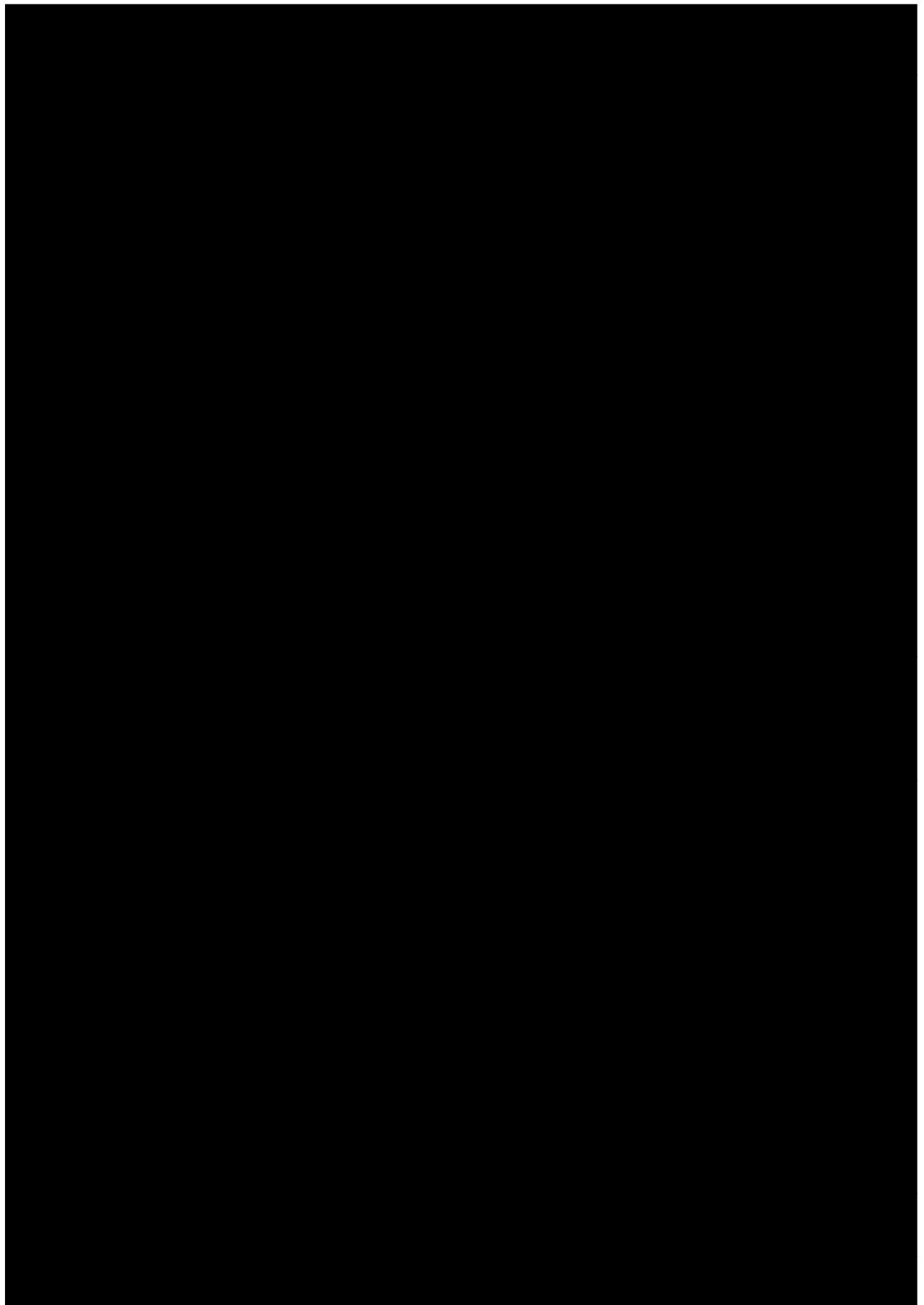
6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2 ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

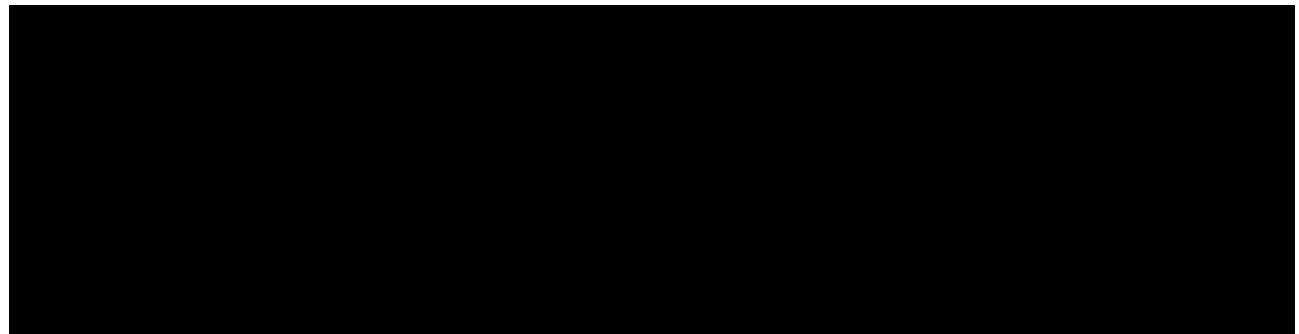




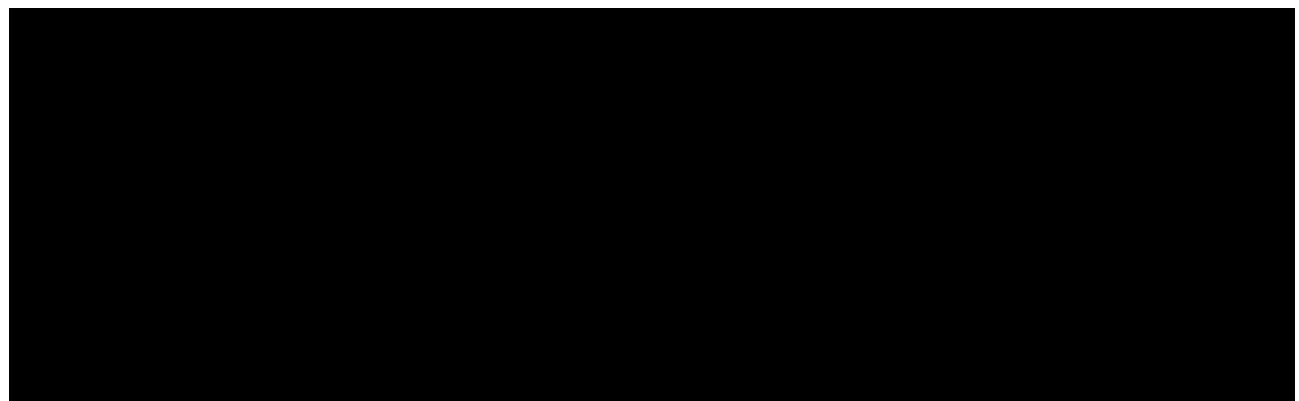


6.6.3. 가교자료평가

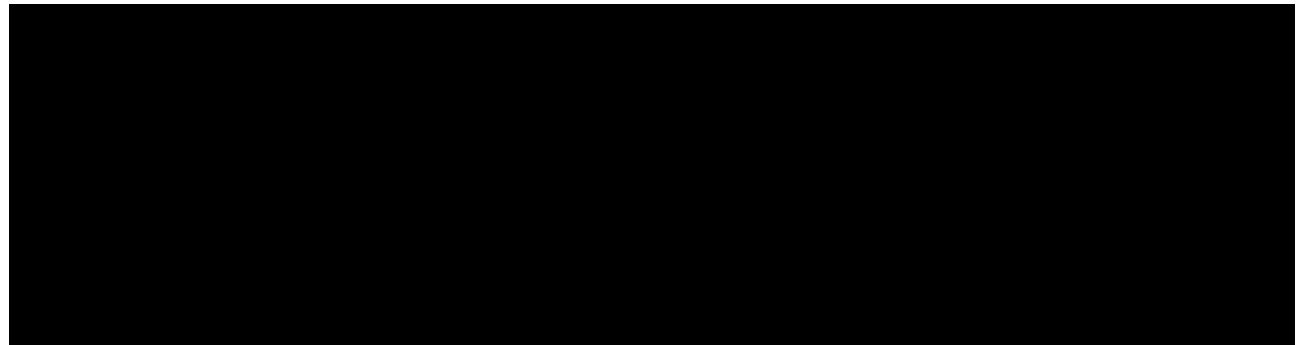
[REDACTED]



[REDACTED]



[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

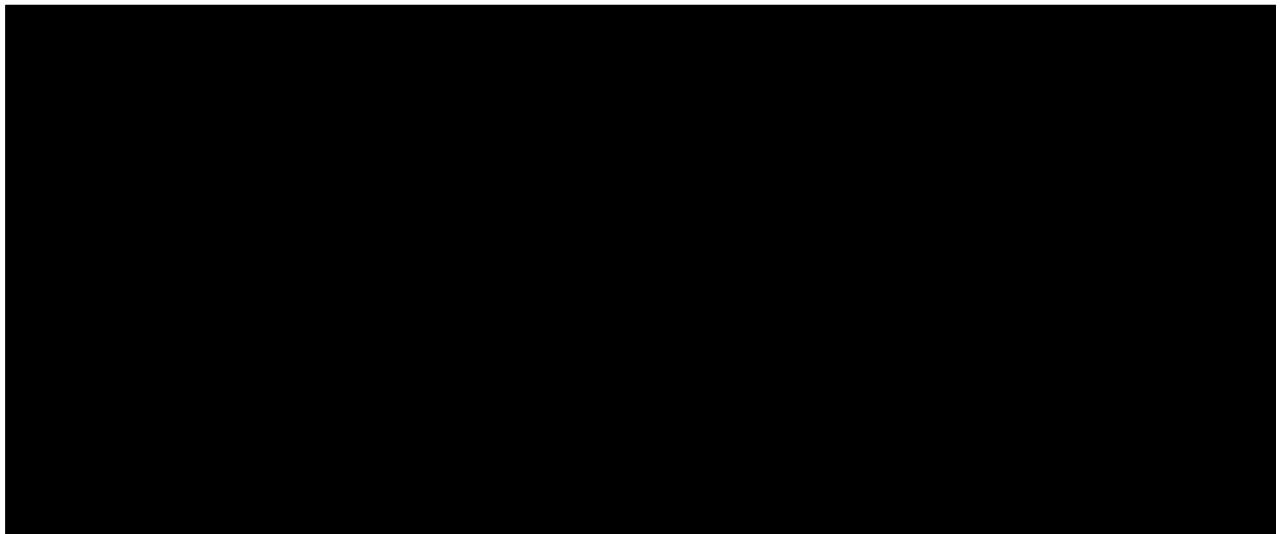
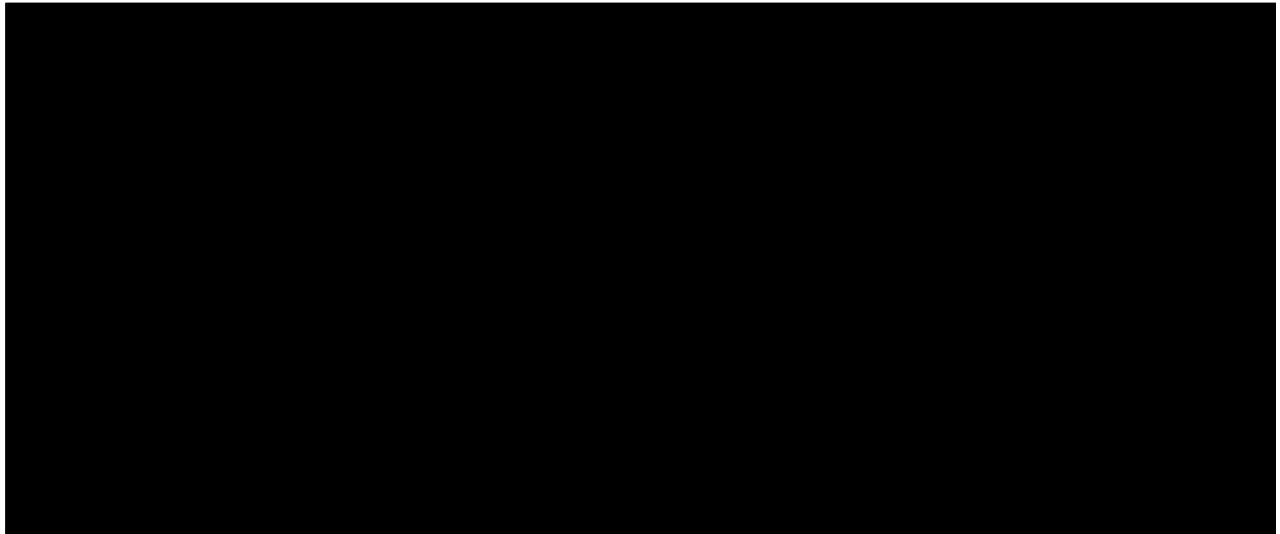
[REDACTED]

[REDACTED]

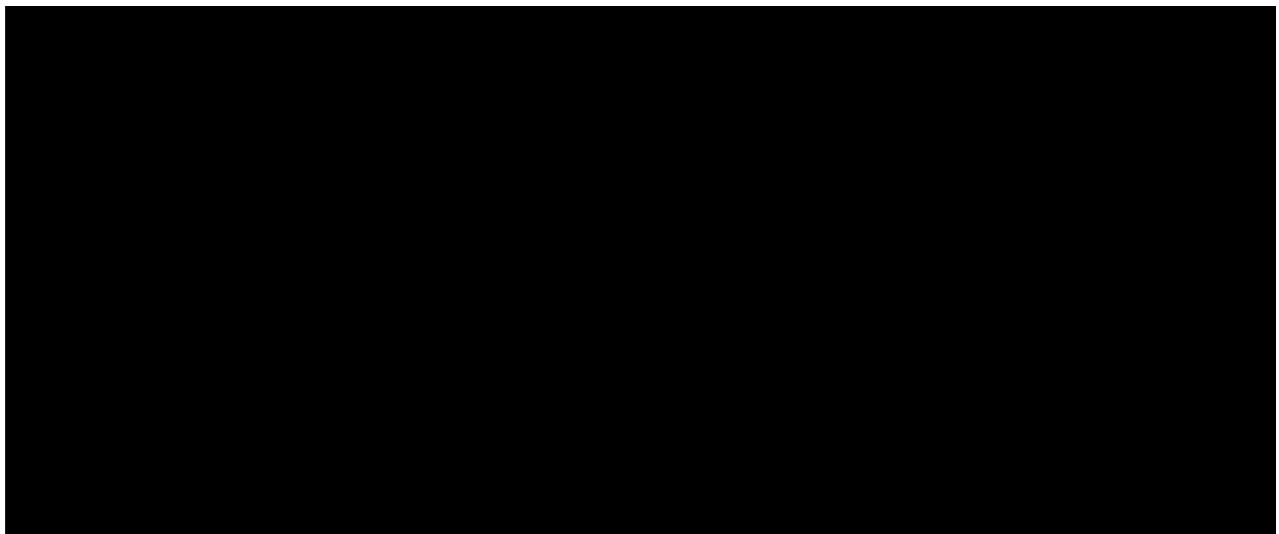
[REDACTED]

[REDACTED]

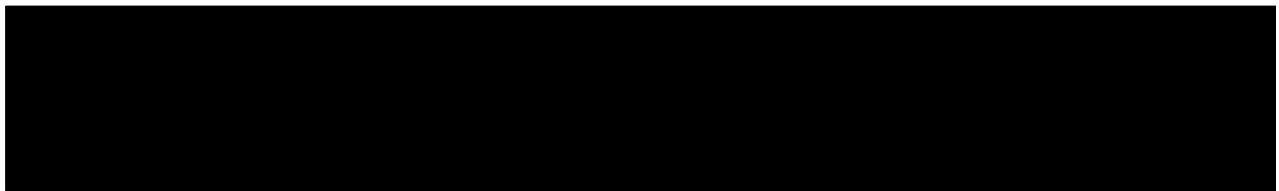
[REDACTED]



[REDACTED]



[REDACTED]



6.6.3.1. 약동학 자료

6.6.3.2. 안전성·유효성 자료

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인에서 약동학적 자료가 제출되지 않았음(임상심사위원 김유경 검토서 참조)
- 난소암, 유방암 환자 대상 임상시험에서 한국인의 참여 비율이 약 7~8%로 높지 않은 편이어서 안전성·유효성 자료 해석에 제한점이 있음
 - 유효성 및 안전성 결과는 한국인과 비한국인간 차이를 보이지 않음
 - 용량감량, 투여중단 비율이 높지 않은 바, 한국인에서 별도 용량을 설정할 필요는 낫을 것으로 판단됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(난소암의 2차 이후 유지요법, BRCA 돌연변이가 있는 환자에서 난소암의 유지요법, 유방암 2차요법)에 이 약을 투여하였을 때, 대조군 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
 - SOLO1의 OS 미성숙, 조건부판 필요
 - SOLO2은 BRCA 돌연변이 환자만 포함, 비 돌연변이 환자에서의 안전성·유효성 입증 필요
 - OlympiAD의 대상환자군이 gBRCA로 한정되어 있는 바, tBRCA 환자에서 유효함에 대한 근거 없음
- 안전성 측면에서 혈액학적 이상반응(빈혈, 호중구감소증 등)이 발생하였으며 이에 대한 용량조절기준을 설정하였음. MDS/AML을 비롯한 이차성 암 발생이 잠재적인 위험성이며 이에 대해 경고항에 명시하고 위해성 완화조치를 설정함
 - MDS/AML의 연례보고서 제출(제출시기, 양식 포함)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

항목	린파자정	린파자캡슐
효능효과	<p>난소암 이 약은 다음에 대해 단독 요법으로 사용된다:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법 • 백금 기반 항암화학요법에 반응(완전 반응 또는 부분 반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법 <p>유방암 이 약은 다음에 대해 단독 요법으로 사용된다: 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 이 환자들은 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.</p>	2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법
용법용량	<p>성인에 대한 용량 이 약의 권장 용량은 300 mg (150 mg 정)씩 1일 2회 투여하는 것으로, 이는 1일 총 용량 600mg에 해당한다. 용량 감소를 위해 100 mg 정이 공급된다.</p> <p>투여 기간 새로 진단된 진행성 난소암의 유지 요법: 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암은 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단해야 한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 볼 때 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단되는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다. 백금민감성 재발성 난소암 및</p>	<p>이 약은 400mg(캡슐 8개)씩 1일 2회 경구투여한다. 질환이 진행되기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>투여 누락 만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다.</p> <p>용량 조절 이상반응이 발현되는 경우: 이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다. 권장되는 감량 용법은 200mg씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)이다.</p>

항목	린파자정	린파자캡슐
	<p>전이성 HER2-음성 유방암: 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 또는 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자들의 경우, 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약은 50mg 캡슐로도 공급된다. 특정 용법 정보는 캡슐의 표시 사항을 참고한다. 린파자 캡슐(50 mg)과 린파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자 캡슐(50mg)을 린파자 정제(100mg 및 150mg)와 대체하여 사용해서는 안된다.</p> <p>투여 누락 만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다.</p> <p>용량 조절 이상반응이 발현되는 경우 이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다. 권장되는 감량 용법은 250 mg(150mg 정제 1정과 100mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 500mg에 해당)이다. 추가적인 감량이 필요한 경우, 200mg(100mg정제 2정)씩 1일 2회(총 일일 용량 400mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다.</p> <p>CYP3A 억제제와 병용하는 경우 강한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용 투여는 권장되지 않으며, 대체 치료법이 고려되어야 한다. 만약 강한 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 100mg(100mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 200mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다. 만약 중등도 CYP3A 억제제의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 150mg(150mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 300mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다 (4. 상호작용 항 참고).</p> <p>투여 방법 경구용. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나, 부수거나, 녹이거나 분할해서는 안된다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.</p>	<p>추가적인 최종 감량이 필요한 경우, 100mg씩 1일 2회(총 일일 용량 200mg에 해당)로 감량하는 것이 고려될 수 있다.</p> <p>CYP3A 억제제와 병용하는 경우: 강한~중등도의 CYP3A 억제제와의 병용 투여는 권장되지 않으며, 대체 치료법이 고려되어야 한다. 만약 강한~중등도의 CYP3A 억제제의 병용투여가 꼭 필요한 경우에는 아래와 같은 이 약의 감량이 필요하다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 강한 CYP3A 억제제와의 병용 시: 1일 2회 150mg(1일 총 300mg) - 중등도의 CYP3A억제제와의 병용 시: 1일 2회 200mg(1일 총 400mg) (‘4. 상호작용’ 참조)

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2019-10-29
제품명	린파자정100밀리그램(올라파립) 린파자정150밀리그램(올라파립)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.0
주성분 및 함량	린파자정100밀리그램 : 1약 1정(414mg)중 올라파립(별규) 100mg 린파자정150밀리그램 : 1약 1정(618mg)중 올라파립(별규) 150mg		
효능·효과	<p>난소암</p> <ul style="list-style-type: none">1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법 <p>유방암</p> <p>이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	없음	없음
2. 중요한 잠재적 위해성		

골수이형성 증후군/급성 골수성백혈병 새로운 원발성 악성종양 폐렴 캡슐과 정제의 이중 사용 가능성과 관련 된 투약오류로 인한 과량투여 또는 과소 투여 가능성 배태자 생존 및 이상 발달에 미치는 영향	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 시판 후 조사계획서 제출
3. 중요한 부족정보		
없음	없음	없음

- * 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)