

# 의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자		2022.08.19.		접수번호		20220153792	
신청구분		신약 변경허가					
신청인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)					
제품명		린파자정100밀리그램(올라파립) 린파자정150밀리그램(올라파립)					
주성분명 (원료의약품등록 번호)		올라파립 (수248-12-ND, 수248-11-ND)					
제조/수입 품목		<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입		전문/일반		<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반	
제형/함량		1정(414mg)중 올라파립 100.0mg 1정(618mg)중 올라파립 150.0mg					
신청 사항	효능효과	난소암 단독요법 <ul style="list-style-type: none"><li>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</li><li>2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지 요법</li></ul> 베바시주맙 병용요법 <ul style="list-style-type: none"><li>1차 백금 기반 항암화학요법과 베바시주맙 병용투여 요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 상동재조합결핍(HRD) 양성(BRCA변이 또는 유전체 불안정성으로 정의)인 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 병용 유지 요법</li></ul> 유방암 <ul style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>이전에 수술 전 보조요법 또는 수술 후 보조요법 조건에서 항암화학요법 치료 경험이 있는 BRCA 변이 HER2-음성 고위험 초기 유방암 성인 환자의 수술 후 보조요법</li></ul> 췌장암 1차 백금 기반 항암화학요법을 최소 16주간 받은 후 진행하지 않은 gBRCA 변이 전이성 췌장암 성인 환자의 유지 요법					

		<p>전립선암</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 이전에 새로운 호르몬 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료</li> <li>• 아비라테론과 프레드니손 또는 프레드니솔론과의 병용요법 : 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료</li> </ul>
	<p><b>용법용량</b></p>	<p>이 약은 단독요법으로 사용되는 경우 및 난소암에 베바시주맙과의 병용요법 또는 전립선암에 아비라테론과 프레드니손 또는 프레드니솔론과 병용요법으로 사용될 때 300 mg (150 mg 2정)씩 1일 2회 경구투여한다(1일 총 용량 600 mg).</p> <p>투여 기간</p> <p>진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함)의 단독 유지 요법 : 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.</p> <p>백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>베바시주맙 병용 유지 요법 : 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 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단되는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다. (베바시주맙 허가사항 참조)</p> <p>BRCA 변이 HER2-음성 고위험 조기 유방암 환자의 수술 후 보조요법: 환자는 1년간 또는 질환이 재발될 때까지 치료를 지속하는 것이 권장된다. 호르몬 수용체 양성 환자는 한국의 치료지침에 따른 내분비 병용치료를 지속하여야 한다.</p> <p>HER2-음성 전이성 유방암 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>전이성 췌장암의 1 차 치료 후 유지 요법 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>BRCA 변이 전이성 거세저항성전립선암 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.</p> <p>전이성 거세저항성전립선암 치료를 위한 아비라테론과 프레드니손 또는 프레드니솔론 병용요법 : 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다. 림파자가 아비라테론과 병용으로 사용되는 경우, 아비라테론의 권장 용법용량 정보를 위해 허가사항을 참조한다 (사용상의 주의사항 중 12. 전문가를 위한 정보 참조).</p> <p>림파자 캡슐(50 mg)과 림파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 림파자 캡슐(50mg)을 림파자 정제(100mg 및 150mg)와 대체하여 사용해서는 안 된다.</p> <p>투여 누락</p> <p>만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상</p>

		<p>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(100mg 정제 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 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).</p> <p>투여 방법</p> <p>이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나, 부수거나, 녹이거나 분할해서는 안 된다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.</p> <p>진단</p> <p>새로 진단된 BRCA 변이 진행성 난소암의 단독 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.</p> <p>폐바시주맙 병용 유지 요법 : 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 상동재조합 결핍 (HRD) 양성 상태가 확인되어야 한다. 상동재조합결핍 양성 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.</p> <p>BRCA-변이 HER2-음성 고위험 초기유방암의 수술 후 보조요법 : 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 BRCA 변이가 확인되어야 한다(배선 또는 종양 검사에 의해 확인).</p> <p>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.</p> <p>전이성 췌장암의 1차 치료 후 유지 요법 : 이 약의 투여를 시작하기 전 gBRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.</p> <p>BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 : 이 약의 투여를 시작하기 전 BRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험</p>
--	--	--

		법을 사용하여 확인되어야 한다.	
최종 허가 사항	(변경)허가 일자	2023.02.23.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국 2017.08.17. 허가, 유럽 2015.01.09. 허가	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 김남윤, 이근아, 이수정
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 정혜선, 정주연 (RMP) 김보라, 박선임, 신경승
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자 -

\* 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

##### 단독요법

- 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

##### 베바시주맙 병용요법

- 1차 백금 기반 항암화학요법과 베바시주맙 병용투여 요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 상동재조합 결핍(HRD) 양성(BRCA변이 또는 유전체 불안정성으로 정의)인 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 병용 유지 요법

##### 유방암

- 이전에 수술 전 보조요법 또는 수술 후 보조요법 조건에서 항암화학요법 치료경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 고위험 조기 유방암 성인 환자의 수술 후 보조요법
- 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.

##### 췌장암

1차 백금 기반 항암화학요법을 최소 16주간 받은 후 진행하지 않은 gBRCA 변이 전이성 췌장암 성인 환자의 유지 요법

##### 전립선암

- 이전에 새로운 호르몬 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료
- 아비라테론 및 프레드니솔론과의 병용요법 : 전이성 거세 저항성 전립선암 진단 후 항암화학요법 치료경험이 없는 성인 환자의 치료

#### ○ 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 일차복막암 포함)의 단독 유지 요법 : 2년간 또

는 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 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 일차복막암 포함) : 기저 질환의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.

베바시주맵 병용 유지 요법 : 2년간 또는 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전 반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단되는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다. (베바시주맵 허가사항 참조)

gBRCA 변이 HER2-음성 고위험 조기 유방암 환자의 수술 후 보조요법: 환자는 질환이 재발되거나 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 최대 1년간 치료를 지속하는 것이 권장된다. 호르몬 수용체 양성인 환자는 내분비 병용치료를 지속하여야 한다.

HER2-음성 전이성 유방암 : 기저 질환의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.

전이성 췌장암의 1 차 치료 후 유지 요법 : 기저 질환의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.

BRCA 변이 전이성 거세저항성전립선암 : 기저 질환의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다.

전이성 거세저항성전립선암 치료를 위한 아비라테론 및 프레드니솔론 병용요법 : 기저 질환의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다. 림파자가 아비라테론과 병용으로 사용되는 경우, 아비라테론의 권장 용법용량 정보를 위해 허가사항을 참조한다 (사용상의 주의사항 중 12.전문가를 위한 정보 참조).

림파자 캡슐(50 mg)과 림파자 정제(100mg 및 150mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 림파자 캡슐(50mg)을 림파자 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(100mg 정제 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 BRCA 변이 진행성 난소암의 단독 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.

gBRCA 변이 HER2-음성 고위험 조기 유방암의 수술 후 보조요법 : 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 배선(g)BRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

폐바시주맙 병용 유지 요법 : 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 상동재조합결핍 (HRD) 양성 상태가 확인되어야 한다. 상동재조합결핍 양성 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.

전이성 췌장암의 1차 치료 후 유지 요법 : 이 약의 투여를 시작하기 전 gBRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 : 이 약의 투여를 시작하기 전 BRCA 변이가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다.

## ○ 사용상의 주의사항

### 1. 경고

1) 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병

장기간 생존 추적조사를 포함하여 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료한 환자의 골수 형성 이상 증

후군/급성 골수성 백혈병 발생률은 1.5% 미만이었으며 최소 2차 이상의 이전 백금 화학요법을 투여받고 5년 동안 추적 관찰된 BRCA 변이 백금 민감성 재발성 난소암 환자에서 더 높은 발생율을 보였다. 대부분의 사례는 치명적 결과를 가져왔다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병이 발생한 환자에서 이 약의 치료 기간은 6개월 미만에서 4년 초과까지 다양했다. 모든 환자는 이전에 백금기반 항암 화학요법을 투여 받아 골수 형성 이상 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 골수 형성 이상 증후군 또는 급성 골수성 백혈병이 확인된 경우, 이 약을 중단하고 환자를 적절히 치료해야 한다. 추가적인 항암 요법이 권장되는 경우 이 약을 중단해야 한다.

## 2) 정맥 혈전 색전성 사례

폐 색전증을 포함하는 정맥 혈전 색전성 사례는 린파자를 투여받은 환자들에게서 나타났으며, 일관된 임상적 패턴이 없었다. 다른 허가된 적응증에 비해 안드로겐 차단요법을 받은 전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 더 높은 발생률을 보였다(2. 이상반응 항 참고). 정맥 혈전증 및 폐 색전증의 임상 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 의학적으로 적절히 치료해야 한다.

## 3) 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 적절하게 환자를 치료해야 한다.

## 4) 배태자 독성

이 약의 약물 기전(PARP 저해)에 의해, 이 약을 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 랫드를 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 6개월 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 중증도가 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE 1 또는 2)이고 치료 중단을 요하지 않는 실험실 수치 및/또는 임상 진단과 관련되었다.



## 2) 임상시험에서의 약물이상반응

안전성 프로파일은 임상시험에서 권장용량으로 이 약 단독요법을 받은 고형암 환자 4098명과 베바시주맵을 병용 투여 받은 535명 그리고 아비라테론과 프레드니손 또는 프레드니솔론을 병용 투여 받은 469 명으로부터의 통합 자료에 근거한다.

이 약 단독요법을 투여받은 임상시험 대상자에서 10% 이상 빈번하게 관찰된 이상반응은 오심, 피로/무력, 빈혈, 구토, 설사, 식욕부진, 두통, 호중구 감소증, 미각이상, 기침, 백혈구감소증, 어지러움, 호흡곤란 및 소화불량이었고, 2% 이상 관찰된 3등급 이상의 이상반응은 빈혈(15%), 호중구감소증(5%), 피로/무력(4%), 백혈구감소증(3%) 및 혈소판감소증(2%)이었다. 이 약 단독요법의 일시 중단 또는 용량 감량을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(16%), 오심(7%), 피로/무력(6%), 호중구 감소증(6%), 구토(6%)였고 영구 중단을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(1.7%), 오심(0.9%), 피로/무력(0.8%), 혈소판 감소증(0.7%), 호중구 감소증(0.6%) 및 구토(0.5%)였다.

이 약을 난소암에 베바시주맵과 병용하였을 때 또는 전립선암에 아비라테론과 프레드니손 또는 프레드니솔론과 병용하였을 때의 안전성 프로파일은 개별 약물의 안전성 프로파일과 대체로 일치한다.

베바시주맵과의 병용요법에서 이상반응으로 인한 이 약의 일시 중단 또는 용량 감량을 경험한 비율은 57%였고, 치료 영구 중단 비율은 각각 올라파립/베바시주맵 투여군의 20%, 위약/베바시주맵 투여군의 6%였다. 이 약의 일시 중단 또는 용량 감량을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(22%), 오심(10%) 및 피로/무력(5%)이었고 영구 중단을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(3.6%), 오심(3.4%) 및 피로/무력(1.5%)이었다.

아비라테론과의 병용요법에서 이상반응으로 인한 이 약의 일시 중단 또는 용량 감량을 경험한 비율은 46.9%였고, 치료 영구 중단 비율은 각각 올라파립/아비라테론 투여군의 16.2%, 위약/아비라테론 투여군의 8.1%였다. 이 약의 일시 중단 또는 용량 감량을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(15.6%), 오심(3%), 피로/무력(2.6%) 및 호중구 감소증(2.1%)이었고 영구 중단을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(4.1%)이었다.

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).

표1. 단독 요법 임상 시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	MedDRA 이상반응	CIOMS 기술/ 전반적 빈도 (모든 CTCAE 등급)	CTCAE grade 3 이상의 빈도
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 <sup>a</sup>	흔하지 않게	흔하지 않게
혈액 및 림프계	빈혈 <sup>a</sup>	매우 흔하게	매우 흔하게
	호중구 감소증 <sup>a</sup>	매우 흔하게	흔하게
	백혈구 감소증 <sup>a</sup>	매우 흔하게	흔하게
	혈소판 감소증 <sup>a</sup>	흔하게	흔하게
	림프구 감소증 <sup>a</sup>	흔하게	흔하게

면역계	과민증 <sup>a</sup>	흔하지 않게	드물게
	혈관 부종 <sup>*</sup>	드물게	-
대사 및 영양	식욕부진	매우 흔하게	흔하지 않게
신경계	어지러움	매우 흔하게	흔하지 않게
	두통	매우 흔하게	흔하지 않게
	미각 이상 <sup>a</sup>	매우 흔하게	-
호흡, 흉부 및 종격	기침 <sup>a</sup>	매우 흔하게	흔하지 않게
	호흡곤란 <sup>a</sup>	매우 흔하게	흔하게
위장관계	구토	매우 흔하게	흔하게
	설사	매우 흔하게	흔하지 않게
	오심	매우 흔하게	흔하게
	소화불량	매우 흔하게	드물게
	구내염 <sup>a</sup>	흔하게	흔하지 않게
	상복부 통증	흔하게	드물게
피부 및 피하 조직	발진 <sup>a</sup>	흔하게	흔하지 않게
	피부염 <sup>a</sup>	흔하지 않게	드물게
	결절 홍반	드물게	-
전신	피로(무력증 포함)	매우 흔하게	흔하게
실험실적 수치	혈중 크레아티닌 증가	흔하게	드물게
	평균 적혈구 용적 증가	흔하지 않게	-
혈관 장애	정맥 혈전 색전증 <sup>a</sup>	흔하게	흔하게

a 골수 형성 이상 증후군 급성 골수성 백혈병은 선호 용어 (preferred term)로 급성 골수성 백혈병, 골수 형성 이상 증후군 및 골수성 백혈병을 포함한다.

빈혈은 선호 용어로 빈혈, 대적혈구성 빈혈, 적혈구 감소증, 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 정적혈구성 빈혈 및 적혈구 수 감소를 포함한다.

호중구 감소증은 선호 용어로 열성 호중구 감소증, 호중구 감소증, 호중구 감소성 감염, 호중구 감소성 패혈증 및 호중구 수 감소를 포함한다.

백혈구 감소증은 선호 용어로 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소를 포함한다.

혈소판 감소증은 선호 용어로 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증을 포함한다.

림프구 감소증은 선호 용어로 림프구 수 감소, 림프구 감소증을 포함한다.

과민증은 선호 용어로 약물 과민증 및 과민증을 포함한다.

미각 이상은 선호 용어로 미각 이상 및 미각 장애를 포함한다.

기침은 선호 용어로 기침 및 객담성 기침을 포함한다.

호흡 곤란은 선호 용어로 호흡 곤란 및 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

구내염은 선호 용어로 아프타성 궤양, 구강 궤양 및 구내염을 포함한다.

발진은 선호 용어로 홍반, 박탈성 발진, 발진, 반점성 발진, 반점 구진성 발진, 구진성 발진 및 소양성 발진을 포함한다.

피부염은 선호 용어로 피부염, 알러지성 피부염을 포함한다.

정맥 혈전 색전증은 색전증, 폐 색전증, 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 대정맥 혈전증 및 정맥 혈전증을 포함한다.

\* 시판 후 설정에서 관찰

### 3) 일부 이상반응에 대한 설명

골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병

모든 적응증과 제형에 대한 임상시험에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병은 치료 중 및 30 일의 안전성 추적 관찰 도중 흔하지 않게 발생했으며, 전체 생존을 위한 장기 추적 관찰 동안의 적극적인 수집 사례를 포함하여 올라파립 시작 이후 시점에 1.5% 미만으로 발생했다. 이전에 최소 2 차 이상의 백금 기반 항암화학요법을 받고 시험약을 질병 진행 시까지 투여받은 (SOLO2 시험, 정제, 45%의 환자에서 올라파립 치료 2 년 이상) BRCA 변이 백금 민감성 재발성 난소암 환자에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 발생률은 5 년 추적 관찰에서 올라파립을 투여받은 환자는 8% 이고 위약을 받은 환자는 4% 였다. 올라파립군에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 사례 16 건 중 9 건은 생존 추적 관찰 중 올라파립의 중단 후 발생했다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 발생률은 올라파립 군의 전체 생존 기간이 연장되고 골수 형성 이상 증후군 급성 골수성 백혈병이 늦게 발병하는 상황에서 관찰되었다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 위험은 2 년 동안의 한 차례의 백금 기반 항암화학요법 후 1 차 세팅으로 올라파립의 유지요법을 받았을 때 5 년 추적관찰에서 1.5% 미만이다.

#### 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 이상반응이었고 첫 번째 발현은 일반적으로 치료 첫 3개월 내에 보고되었다. 올라파립과 헤모글로빈 감소 사이의 노출-반응 관계가 입증되었다. 이 약의 임상시험에서 베이스라인 대비 CTCAE grade 2 이상의 변화(감소) 발생률은 헤모글로빈이 21%, 절대 호중구가 17%, 혈소판이 5%, 림프구가 26%, 백혈구가 19%이었다 (모두 근사치 %).

낮거나 정상인 베이스라인에서 정상의 상한을 초과하는 평균 적혈구 용적 증가의 발생률은 약 51%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 단독요법 임상시험에서, 혈중 크레아티닌의 베이스라인 대비 CTCAE grade 2 이상의 변화(상승)를 나타낸 비율은 약 11%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 0 이었고, 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.

## 정맥 혈전 색전성 사례

다음 3건의 임상시험에서 군 간 정맥 혈전 색전성 사례의 발생률 및 발생속도 불균형이 관찰되었다.

전이성 거세저항성 전립선암 환자 대상 아비라테론과의 병용요법 임상시험에서 정맥 혈전 색전성 사례가 올라파립/아비라테론 투여군의 7.3%, 위약/아비라테론 투여군의 3.3%에서 관찰되었고, 모든 군에서 가장 흔한 사건은 폐색전증이었으며 최초 발생까지 걸린 기간 중앙값은 올라파립/아비라테론 투여군에서 209일이었다. 모든 폐색전증 사건은 3등급 이상이었고 8명이 이 약의 투여를 일시 중단하였으며 영구 중단에 이른 사건은 없었다.

이전 치료에 실패한 전이성 거세저항성 전립선암 환자 대상 임상시험에서 정맥 혈전 색전성 사례는 올라파립 투여군의 7.8%, 위약 투여군의 3.1%에서 관찰되었고 올라파립 투여군에서 가장 흔한 사건은 폐색전증/색전증이었으며 최초 발생까지 걸린 기간의 범위는 6~337일이었다.

난소암, 난관암, 복막암 환자 대상 베바시주맵과의 병용요법 임상시험에서 정맥 혈전 색전성 사례는 올라파립/베바시주맵 투여군의 4.7%, 위약/베바시주맵 투여군의 1.9%에서 관찰되었고 올라파립/베바시주맵 투여군에서 가장 흔한 사건은 폐색전증/색전증이었으며 최초 발생까지 걸린 기간의 범위는 141~505일이었다. 중앙값은 212일이었다.

### 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 비정상적으로 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 C<sub>max</sub> 를 42% 증가시키고, AUC를 170% 증가시켰다. 따라서 이트라코나졸, 텔리스로마이신, 클래리스로마이신 또는 프로테아제 저해제와 병용하는 리토나비어나 코비시스타트, 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, 딜티아젠클, 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<sub>max</sub> 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% 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.

3) 올라파립이 다른 약에 미치는 영향

CYP 상호작용

CYP3A4의 유도와 억제는 모두 in vitro에서 확인되었다. 하지만, 생리학 기반 약동학적 모델 시뮬레이션 및 임상 자료는 in vivo에서 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, 시롤리무스, 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 vitro에서 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 임

상적 연관성은 밝혀지지 않았으나, 올라파립이 OATP1B1의 기질 (예. 보센탄, 글리벡클라미드, 레파글리니드, 스타틴계열, 발사르탄), OCT1의 기질 (예. 메트포르민), OCT2의 기질 (예. 혈청 크레아티닌), OAT3의 기질 (예. 푸로세마이드, 메토틱세이트), 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 최기형성 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 여성 환자 또는 남성 환자의 여성 파트너가 임신한 경우, 태아에 대한 잠재적 위험성 또는 유산의 위험에 대해 알려야 한다.

### 1) 피임 및 임신 검사

가임 여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 6개월 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 안 된다.

### 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. 신장에 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 청소

율  $\leq 30$  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. 과량투여 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. 전문가를 위한 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 요법 또는 새로운 호르몬 제제와의 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.

전립선암 모델에 대한 비임상 연구에서는 PARP 억제제와 차세대 호르몬 제제를 함께 투여했을 때 복합 항종양 효과가 보고되었다. PARP는 안드로겐 수용체(AR) 신호전달의 양성 공동 조절에 관여하며, 이는 PARP/AR 신호전달이 동시 억제될 때 증강된 AR 표적 유전자 억제로 이어진다. 다른 전임상 연구에서는 NHA 치료가 일부 HRR 유전자의 전사를 억제하여 HRR 결핍을 유도하고 비유전적 메커니즘을 통해 PARP 억제제에 대한 민감성을 증가시키는 것으로 보고되었다.

### 2) 약동학적 정보

#### 일반

300mg 정제 용량에서 올라파립의 약동학은 겔보기 혈장 청소율  $\sim 7$  L/h, 겔보기 분포 용적  $\sim 158$  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). 결과

적으로, 환자들은 음식과 관계없이 이 약을 투여 받을 수 있다.

#### 분포

in vitro 혈장 단백질 결합은 대략적인 C<sub>max</sub>. 인 10 µg/mL에서 약 82%이다.

In vitro에서, 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 분석법을 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 vitro 에서, 올라파립은 UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, 또는 CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1을 억제하지 않거나 거의 억제하지 않았으며, 이들 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<sub>50</sub> = 76µM), 이것이 임상적으로 의미가 있을 가능성은 희박하다.

In vitro 에서, 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, 중앙 위치 또는 인종(백인 및 일본인 환자 포함)은 유의한 공변량이 아니었다.

#### 신장장애의 영향



경증의 신장애(크레아티닌 청소율: 51-80 mL/min) 환자에게 단회 300mg의 올라파립을 경구 투여한 후, 정상 신기능 환자에 비해 AUC는 24% 증가하였고, Cmax 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, Cmax 는 26% 증가하였다. 중등증의 신 장애 환자에 대해 이 약의 용량 조절이 권장된다.

올라파립은 중증의 신장애 환자 또는 말기 신장병 환자(크레아티닌 청소율  $\leq 30$  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, Cmax 는 13% 증가하였으며, 중등증의 간 장애 환자에서는 (Child-Pugh 분류 B) AUC가 8% 증가하였고, Cmax 는 13% 감소하였다. 경증 또는 중등증의 간 장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

올라파립은 중증의 간 장애 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 층화되었다. 투여는 2년간 또는 기저 질병의 진행시까지 계속되었다. 완전 임상 반응을 유지한 환자들에서(즉, 방사선적 질병 증거가 없음), 최대 투여 기간은 2년이였다; 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) 0.30이였다 (95% CI 0.23 - 0.41;  $p < 0.0001$ ; 올라파립의 경우 중앙값에 도달하지 못하였고, 위약군에서의 중앙값은 13.8개월). Kaplan-Meier 평가에 근거하였을 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 41개월이였다. 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).

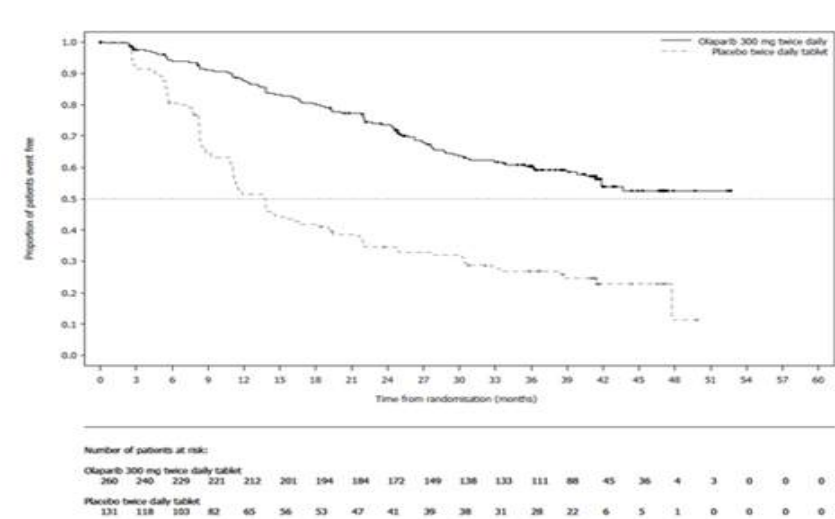
PFS 분석 시점에, 중간 OS 자료는 82/391명 (21%)에서의 자료로 충분하지 않았다 (HR 0.95; 95% CI 0.60-1.53;  $p = 0.8903$ ; 중앙값에 도달하지 않음). TFST에서 올라파립 투여군 환자들은 임상적으로 의미있고, 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다(표 2).

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)	
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	

- 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.

BRCA 변이를 나타내는 PSR 환자들에 대한 SOLO2 시험

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.

최종 OS에서(61% 성숙도) HR 은 (95% CI 0.54 1.00;  $p=0.0537$ ; 올라파립 군 중앙값 51.7 개월 vs 위약군 중앙값 38.8 개월) 통계적 유의성에 도달하지 못하였다. TDT, TFST 및 TSST에서도 올라파립 투여 환자들에서 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었다 (표 3).

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) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	0.50 (0.34-0.72)	
P 값 (양측)	p=0.0002	
OS (성숙도 61%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	116:196 (59)	65:99 (66) <sup>b</sup>
기간의 중앙값 (95% CI, 개월)	51.7 (41.5, 59.1)	38.8 (31.4, 48.6)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0.74 (0.54-1.00)	
P 값 (양측)	p=0.0537	
TFST		

사건 수: 총 환자 수 (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
기간의 중앙값(개월)	27.9	7.1
HR (95% CI) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	0.37 (0.26-0.53)	
P 값*(양측)	p<0.0001	

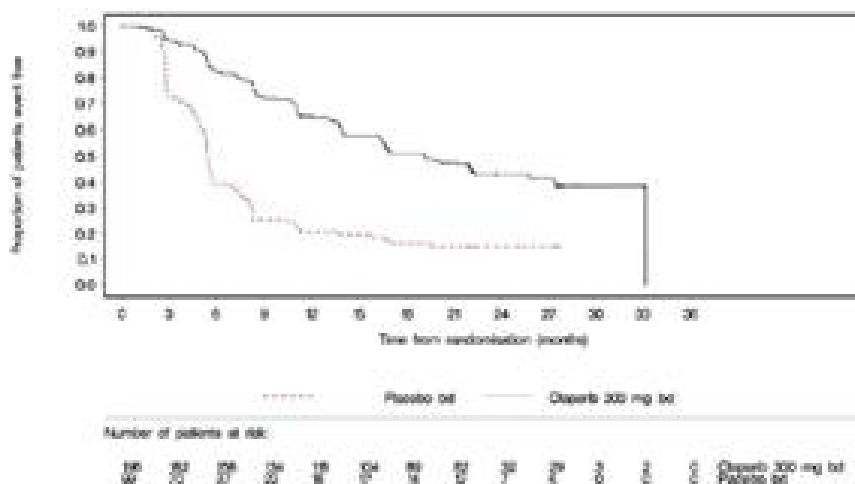
\*다중도에 대해 조절하지 않음

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.

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

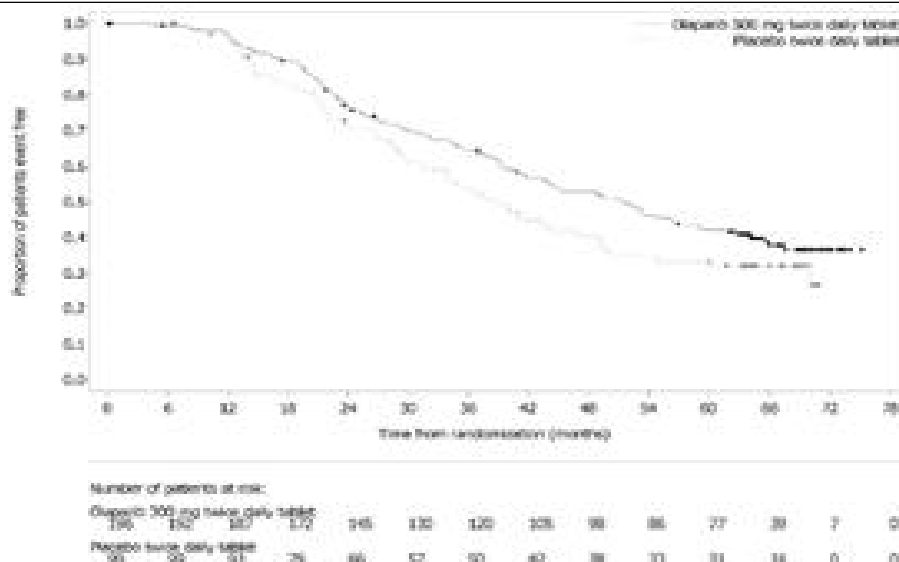
bd 1일 2회; NR 도달되지 않음; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존; CI 신뢰 구간; TDT 무작위 배정 후 투여중단 또는 사망까지 걸린 시간; TFST 무작위 배정 후 최초 후속 요법 시작 또는 사망시까지 걸린 시간; PFS2 무작위 배정 후 2차 진행까지 걸린 시간; TSST 무작위 배정 후 2차 후속 요법 시작 또는 사망시까지 걸린 시간

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



bd 1일 2회; PFS 무진행 생존

그림 3 SOLO2: 배선 BRCA 변이 PSR 난소암 환자들에서 OS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 61%)



### PSR 환자에서의 시험 Study 19

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 림파자 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  $< 0.0095$ 를 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 위약	올라파립 400 mg 캡슐	위약

	mg 캡슐 bd		bd	
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) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>
기간의 중앙값(개월)	29.8	27.8	34.9	30.2
HR (95% CI) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	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 배정시점부터 최초 후속 요법 시작 또는 사망까지의 시간; TSST 무작위 배정 시점부터 2차 후속 요법 시작 또는 사망까지의 시간.

### 진행성 난소암의 1차 병용 유지요법

PAOLA-1은 제 3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험이다. 새로 진단된 진행성(FIGO Stage III-IV) 고도의 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암의 유지요법으로 이 약(300mg(150mg x 2정) 1일 2회)과 베바시주맙(매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg 점적정맥주입)의 병용요법의 유효성을 위약과 베바시주맙의 병용과 비교하였다.

이 시험은 베바시주맙과 1차 백금 기반 항암화학요법을 완료한 후 완전 반응 또는 부분반응을 보였거나 완전한 수술적 절제로 질병의 증거가 없는 806명(2:1 무작위 배정: 올라파립/베바시주맙 537명 : 위약/베바시주맙 269명)의 환자를 무작위 배정하였다. 환자는 1차 치료 결과(중앙감측 수술의 시기와 결과 및 백금 기반 항암화학요법에 대한 반응)와 전향적 현지 검사로 결정된 tBRCA 변이 상태에 의해 층화 되었다. 환자는 유지요법 세팅에서 베바시주맙을 계속 복용하였으며 마지막 항암화학요법 투약 완료 다음에 최소 3주부터 최대 9주 후에 이 약의 치료를 시작하였다. 이 약의 치료는 2년까지 또는 기저 질환의 진행시까지 지속하였다. 주치의가 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고

판단하는 환자는 2년이 넘어도 치료받을 수 있었다. 베바시주맵의 치료는 항암화학요법과의 병용요법 및 유지요법을 포함하여 총 최대 15개월이었다.

이 시험은 올라파립/베바시주맵과 위약/베바시주맵의 비교에서 시험자가 평가한 PFS가 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선을 보였다(HR 0.59, 95% CI 0.49-0.72,  $p < 0.0001$  올라파립/베바시주맵 중앙값 22.1 개월 vs 위약/베바시주맵 16.6 개월). PFS에 대한 눈가림된 독립적 중앙 방사선(BICR) 검토는 시험자가 평가한 PFS의 결과를 뒷받침하였다. HRD 양성 종양 환자(BRCA변이 또는 유전체 불안정성 (종합 스코어 42점 이상)으로 정의) 387명에 대한 하위군 유효성 분석 결과는 아래 표5와 그림 4에 요약되어 있다.

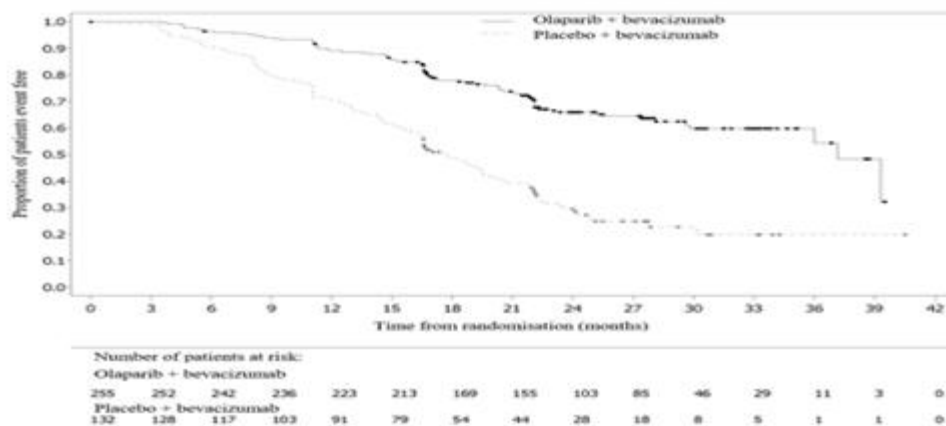
표 5 유효성 결과 - PAOLA-1 (HRD-양성\*, 시험자 평가)

	올라파립/베바시주맵 (n=255)	위약/베바시주맵 (n=132)
PFS		
사건 수 (%)	87 (34%)	92 (70%)
중앙값(개월)	37.2	17.7
HRa (95% CI)	0.33 (0.25, 0.45)	

\* 추적관찰기간의 중앙값은 올라파립/베바시주맵 군에서 27.4개월, 위약/베바시주맵 군에서 27.5개월이었다.

a 분석은 층화되지 않은 Cox 비례 분석 모델을 사용하여 수행하였다. CI 신뢰구간

그림 4 PAOLA-1: 새로 진단된 진행성 난소암 HRD 양성 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 46% - 시험자 평가)



### gBRCA-변이 HER2-음성 고위험 조기 유방암의 수술후 보조요법

배선(g)-BRCA 변이 HER2-음성 고위험 조기 유방암 환자를 대상으로 한 OlympiA 시험

OlympiA는 확정적 국소 치료 및 수술 전 보조/수술 후 보조 화학요법을 완료한 배선(g) BRCA1/2 변이 및 HER2-음성 고위험 조기 유방암이 있는 환자를 대상으로 하여 수술 후 보조요법으로서 올라파립 (300 mg [2 x 150 mg 정제] 1일 2회) 대 위약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3상 무작위 배정, 이중-눈가림, 평행군, 위약-대조, 다기관 시험이었다. 환자는 안트라사이클린, 탁산계열 혹은 두 가지 모두를 포함하는 수술 전 보조/수술 후 보조 화학요법을 최소 6 주기 이상 완료하는 것이 요구되었다. 이전 암 (예. 난소)에 대한 선행 백금 혹은 유방암에 대한 수술 전 보조/수술 후 보조 요법이 허용되었다. 고위험 조기 유방암 환자는 다음과 같이 정의되었다:

이전에 수술 전 보조 화학요법을 받은 환자: 삼중음성유방암(TNBC) 또는 호르몬수용체 양성 유방암인 환자는 수술 당시 유방 및/혹은 절제된 림프절에 잔류 침습성 암(비병리학적 완전 반응)이 있어야 한다. 추가적으로 호르몬 수용체 양성 유방암 환자는 표 6과 같이 치료 전 임상 및 치료 후 병기(CPS), 에스트로겐 수용체(ER) 상태 및 조직학적 등급을 기준으로 3 이상의 점수를 가져야 한다.

표 6 연구 등록을 위한 조기 유방암 단계, 수용체 상태 및 등급 채점 요건

병기/특징		점수
임상적 단계 (치료 전)	I/IIA	0
	IIIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
병리학적 단계 (치료 후)	0/I	0
	IIA/IIIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
수용체 상태	ER 양성	0
	ER 음성	1
핵등급	Nuclear grade 1-2	0
	Nuclear grade 3	1

\*호르몬 수용체 양성 유방암 환자는 총점 3점 이상 필요

이전 수술 후 보조 화학요법을 받은 환자: 삼중 음성 유방암 (TNBC) 환자는 수술당시 유방 및 절제된 림프절에 병리학적으로 림프절 양성 소견이나 ≥ 2cm 침습성 원발성 종양이 있어야 한다; ER 및/또는 PgR 양성, HER2-음성 환자는 병리학적으로 확인된 4개 이상의 림프절 양성 소견이 있어야 한다.

환자는 올라파립 (n=921) 또는 위약 (n=915)에 1:1 비율로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 호르몬 수용체 상태 (ER 및/또는 PgR 양성/ HER2 음성 versus TNBC), 이전 수술 전 보조 화학요법 versus 수술 후 보조 화학요법, 유방암에 대한 이전 백금 사용 (예 versus 아니오)에 따라 층화되었다. 치료는 1년 또는 질병이 재발할 때까지 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속되었다. HR 양성 (ER 및/혹은 PgR 양성) 종양이 있는 환자 또한 내분비 요법을 받았다.

1차 평가 변수는 무작위 배정에서 최초 재발일까지의 시간으로 정의된, 침습성 무질환 생존 (IDFS)이었는데, 여기서 재발은 국소적, 원격 재발, 반대쪽 침습성 유방암, 새로운 암 혹은 모든 원인에 의한 사망으로 정의되었다. 이차 평가변수는 전체생존(OS), 원격 무질환 생존 (DDFS, 무작위배정에서 유방암의 최초 원격 재발의 증거까지의 시간으로 정의됨), 새로운 원발성 반대쪽 유방암 (침습성 및 비-침습성)의 발생, 새로운 원발성 난소암, 새로운 원발성 난관암 및 새로운 원발성 복막암], 및 FACIT-Fatigue 및 EORTC QLQ-C30 설문지를 활용한 환자 보고 결과를 포함하였다.

Myriad BRACAnalysis®로의 중앙 검사 또는 가능한 경우 로컬 gBRCA 검사가 임상 시험 적격성을 확립하기 위해 사용되었다. 로컬 gBRCA 검사 결과에 근거하여 등록된 환자는 BRACAnalysis®로의 후향적 확증 검사에 대한 검체를 제공하였다 (중국에서 등록된 환자 제외). OlympiA에 등록된 1836명의 환자 중, 1539명이 Myriad BRACAnalysis®에 의해 전향적 혹은 후향적으로 gBRCA 변이가 확인되었다.

인구통계학적 및 기저 특성은 두 군이 유사하였다. 연령 중앙값은 42세였다. 환자의 67%는 백인, 29%는 아시아인 및 2.6%는 흑인이었다. 올라파립 군에서 2명의 환자 (0.2%) 및 위약군에서 4명의 환자



(0.4%)는 남성이었다. 환자의 61%는 폐경 전이었다. 환자의 89%는 ECOG performance status 0점이었고 11%는 ECOG PS 1점이었다. 환자의 82%는 TNBC였고 18%는 호르몬 수용체-양성 질환 (ER 양성 및/혹은 PgR 양성으로 정의됨)이었다. 환자의 50%는 이전에 수술 전 보조 화학요법을 받은 경험이 있고 50%는 이전에 수술 후 보조 화학요법을 받은 경험이 있었다. 환자의 94%는 안트라사이클린 및 탁산을 투여받았다. 전체 환자의 26%는 유방암에 대해 이전에 백금요법을 받았다. 올라파립 군과 위약군 중 호르몬 수용체 양성 질환이 있는 환자의 87%와 92%가 내분비 요법을 동시에 받았다.

본 연구에서는 위약군 대비 올라파립 군에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 IDFS의 개선을 입증하였다. 284명의 환자가 IDFS를 보였고, 이는 올라파립 군 환자의 12% (원격 8%, 국소/지엽적 1.4%, 반대쪽 침습성 유방암 0.9%, 유방 외 이차 원발성 악성종양 1.2%, 사망 0.2%) 및 위약군에서 20%의 환자 (원격 13%, 국소/지엽적 2.7%, 반대쪽 침습성 유방암 1.3%, 유방 외 이차 원발성 악성종양 2.3%, 사망 0%)에 해당한다. 위약군 대비 올라파립 군에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 DDFS의 개선 또한 관찰되었다. 다음 계획된 전체생존(OS) 분석에서는 위약군과 비교하여 올라파립 군에서 통계적으로 유의한 전체생존(OS) 개선이 관찰되었습니다.

FAS에서의 유효성 결과는 표 7 및 계층화 요인에 따른 하위군은 표 8에 제시된다.

표 7 OlympiA에서 gBRCA 변이가 있는 HER2-음성 고위험 조기 유방암 환자에서 주요 유효성 결과 요약

	올라파립 300 mg bd (n=921)	위약 (n=915)
IDFS(15% 성숙도) - DCO 2020년 03월 27일		
사건 수/총 환자수 (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
HR (99.5% CI) a,	0.58 (0.41, 0.82)	
p값 (양측) b	0.0000073	
3년동안 침습성 무질환 환자의 비율 c	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS(13% 성숙도) - DCO 2020년 03월 27일		
사건 수/총 환자수 (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
HR (99.5% CI) a,	0.57 (0.39, 0.83)	
p값 (양측) b	0.0000257	
3년동안 침습성 무질환 환자의 비율 c	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (10% 성숙도) - DCO 2021년 07월 12일		
사건 수/총 환자수 (%)	75/921 (8)	109/915 (12)
HR (98.5% CI) a,	0.68 (0.47, 0.97)	
p값 (양측) b	0.0091	
3년동안 침습성 무질환 환자의 비율 c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
4년동안 침습성 무질환 환자의 비율 c	90 (87, 92)	86 (84, 89)

a 층화된 Cox 비례 위험 모델을 이용하여 수행되었다. HR= 위험비. <1의 수치는 위약대비 올라파립의 우수한 결과를 나타낸다.

b p값 분석은 층화된 log-rank 시험을 이용하여 수행함.

c KM 추정치를 이용하여 계산된 퍼센트

bd 1일 2회; CI 신뢰 구간; DDFS 원격 무질환 생존; IDFS 침습성 무질환 생존; KM Kaplan-Meier; OS 전체 생존

그림 5 gBRCA 변이가 있는 HER2- 음성 고위험 조기 유방암 환자를 대상으로 한 IDFS의 Kaplan-Meier 도표

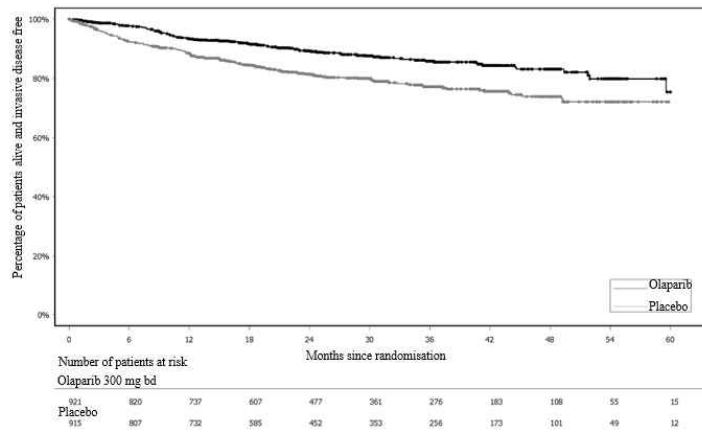


그림 6 gBRCA 변이가 있는 HER2-음성 고위험 조기 유방암 환자를 대상으로 한 DDFS의 Kaplan-Meier 도표

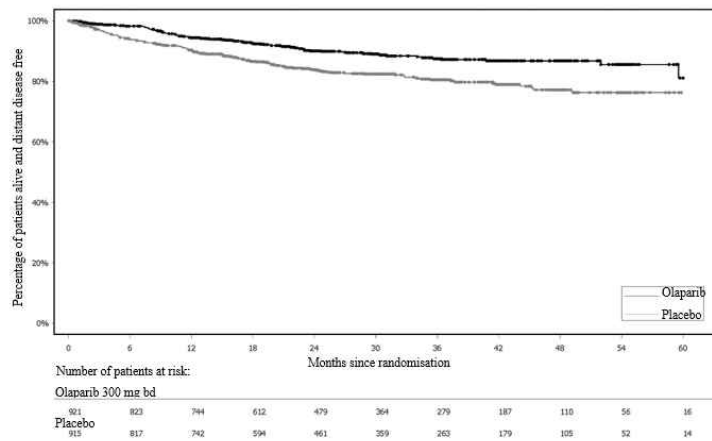


그림 7 gBRCA 변이가 있는 HER-2 음성 고위험 조기 유방암이 있는 환자를 대상으로 한 OS의 Kaplan-Meier 도표

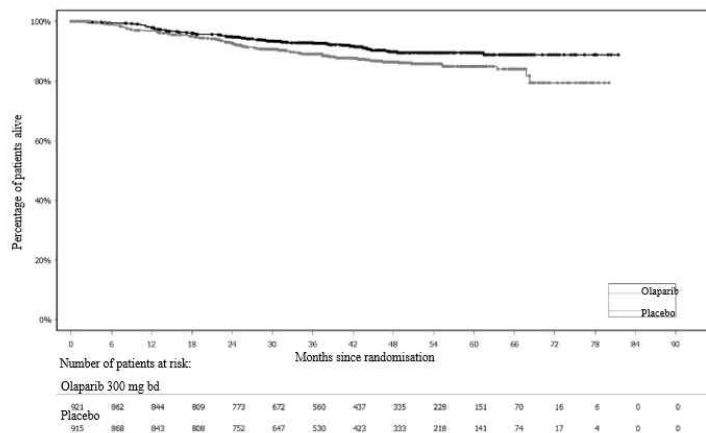


표 8 OlympiA에서 gBRCA 변이가 있는 HER2-음성 고위험 조기 유방암 환자의 하위군별 IDFS

	IDFS 사건 수/ 총 환자수(%)		HR (95% CI) <sup>a</sup>	3년동안 침습성 무질환 환자 비율 b	
	올라파립 300 mg bd (N=921)	위약 (N=915)		올라파립 300 mg bd (N=921)	위약 (N=915)
호르몬 양성체 상태					
HR+/HER2-	19/168 (11)	25/157 (16)	0.70 (0.38, 1.27)	84	77
TNBC	87/751 (12)	153/758 (20)	0.56 (0.43, 0.73)	86	77
이전에 수술전 보조화학요법 versus 수술후 보조화학요법					
수술후 보조요법	36/461 (8)	61/455 (13)	0.60 (0.39, 0.90)	89	85
수술전 보조요법	70/460 (15)	117/460 (25)	0.56 (0.41, 0.75)	83	68
이전에 백금 투여여부					
예	34/247 (14)	43/239 (18)	0.77 (0.49, 1.21)	82	77
아니오	72/674 (11)	135/676 (20)	0.52 (0.39, 0.69)	87	77

a 증화된 Cox 비례 위험 모델을 이용하여 수행되었다. HR= 위험비. <1의 수치는 위약대비 올라파립의 우수한 결과를 나타낸다.

b KM 추정치를 이용하여 계산된 퍼센트

bd 1일 2회; CI 신뢰 구간; IDFS 침습성 무질환 생존; KM Kaplan-Meier

환자가 보고한 결과 평가는 FACIT-fatigue (피로 및 이의 일상 활동 및 기능에 대한 영향을 평가하기 위함) 및 EORTC QLQ-C30 (전반적인 건강 상태/QoL, 기능 및 GI 증상을 평가하기 위함)을 포함하며, 이는 무작위 배정 이전 베이스라인 시점 및 무작위 배정 후 2년동안 6개월 마다 완료되었다. FACIT-fatigue 점수에서 3 점 차이 및 EORTC QLQ-C30 점수에서 10점 차이는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되었다. 환자가 보고한 결과 데이터는 FACIT-Fatigue 및 EORTC QLQ-C30 전반적 건강 상태/QoL 및 기능 척도를 사용하여 측정했을 때 위약 대비 올라파립 치료 환자 간에 임상적으로 의미있는 차이가 없음을 시사하였다. 올라파립-치료 환자는 초기 평가 동안 (6개월 및 12개월 시점) EORTC QLQ-C30 구역/구토 점수가 더 좋지 않았는데 이는 베이스라인 수준으로 회복되었고 후기 평가 (18개

월 및 24개월 시점)에서는 위약-치료 환자와 동등하였다.

#### 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암

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

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, 에리블린 또는 비노렐빈)의 비교군과 비교하였다. 이 시험에서, 이전에 전이성 질병의 치료를 위해 최대 2가지의 항암화학요법의 경험이 있는 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자 302명이 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) (표 6).

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

	올라파립 300 mg bd   의사가 선택한 항암화학요법 <sup>a</sup>	
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) <sup>b</sup>
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	100:167 (60)	19:66 (29)

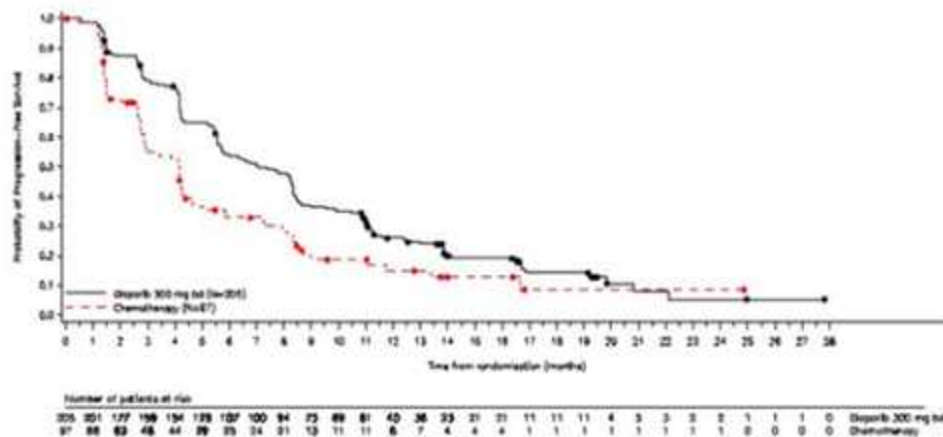
총 환자 수 (%)		
95% CI	52.0 to 67.4	18.3 to 41.3
완전 반응 (%)	15:167 (9)	1:66 (2)
부분 반응 (%)	85:167 (51)	18:66 (27)

a 의사가 선택한 항암화학요법은 카페시타빈, 에리블린 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 8 OlympiAD: 배선 BRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 77%)



### 1차 치료 후 gBRCA 변이 전이성 췌장암 환자의 유지 요법

이 시험(POLO)은 3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 시험으로 gBRCA 변이 전이성 췌장암에서 이 약 유지요법(300mg(150mg정x 2) 1일 2회)의 유효성을 위약과 비교 평가하였다. 이 시험은 1차 백금 기반 항암화학요법을 최소 16주 받은 후 질병이 진행하지 않은 154명의 환자를 무작위 배정(3:2 무작위배정 : 올라파립 군 92명, 위약군 62명)하였다. 치료받은 항암화학요법 기간의 상한은 없었다. 16주 간의 연속적인 백금 기반 항암화학요법 후, 백금 요법은 독성이나 지속하는 다른 약제로 인해 언제라도 중단될 수 있었으며 환자는 항암화학요법 중 진행의 증거가 없는 한 무작위 배정되었다. 이전 항암치료의 모든 독성은 CTCAE 등급1로 해결되었어야 하나 탈모, 말초 신경병증, Hgb  $\geq$  9 g/dL는 예외였다. 이 약의 치료는 기저질환의 진행 시까지 계속하였다.

1차 평가변수는 PFS였으며 수정된 RECIST 1.1로 BICR에 의해 결정된 무작위배정에서 진행 시까지의 시간 또는 사망까지의 시간으로 정의되었다. 이차 유효성 평가변수는 OS, PFS2, TFST, TDT, ORR, DoR, HRQoL을 포함한다. 환자들은 베이스라인 및 무작위 배정일을 기준으로 40주동안 매 8주마다, 이후에 객관적 방사선학적 질병 진행까지 12주 마다 종양 평가를 받았다. 중도절단으로 간주된 환자에서 PFS 추적관찰 기간 중앙값은 올라파립 군에서 9.1 개월, 위약군에서 3.8개월이었다. 중도절단으로 간주된 환자에서 OS 추적관찰 기간 중앙값은 올라파립 군에서 31.3 개월, 위약군에서 23.9개월이었다.

이 시험은 위약군 대비 올라파립 군에서 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 HR 0.53(95% CI 0.35 - 0.82; p=0.0038; 중앙값 올라파립 군 7.4 개월 vs 위약군 3.8 개월)으로 PFS 개선을 입증했다. 연구자 평가에 의한 PFS 민감도 분석(95% CI 0.35 - 0.82; p=0.0038; 중앙값 올라파립 군 7.4 개월 vs 위약군 3.8 개월)은 BICR의 PFS 분석과 일치하였다. Kaplan-Meier 추정치에 근거하여 12, 24, 36개월에 생존하고 질병의 진행이 없는 환자의 비율은 올라파립 군에서 34%, 28%, 22%였으며 위약군에서 15%,

10%, 10%였다.

PFS 분석 시, DoR 중앙값은 위약군(3.7개월) 대비 올라파립 군(24.9개월)에서 길었으며 반응 시작 중앙값도 길었다(올라파립 군 5.4개월 vs 위약군 3.6개월).

OS 최종분석(70% 성숙도)에서 OS의 HR은 0.83이었으며(95% CI 0.56 - 1.22; p=0.3487; 중앙값 올라파립 군 19.0개월 vs 위약군 19.2개월) 통계적 유의성에 도달하지 못했다. 생존했거나 추적관찰 중인 환자의 비율은 올라파립 군이 28%, 위약군이 18%였다.

최종 OS 분석에서 PFS2의 HR은(성숙도 60%, 다중성 조절 안됨) 0.66이었으며(95% CI 0.42 - 1.02; p=0.0613) 중앙값 차이는 7.6개월로 올라파립 군에 유리하였다(중앙값 올라파립 군 16.9개월 vs 위약군 9.3개월). 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 TFST, TDT 개선이 올라파립 군에서 관찰되었다.

표 10 POLO 시험에서 gBRCA 변이 전이성 췌장암 환자에 대한 주요 유효성 결과 요약

	올라파립 300mg bd	위약
PFS (성숙도 68%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
기간의 중앙값(개월)	7.4	3.8
HR (95% CI) <sup>a,b</sup>	0.53 (0.35–0.82)	
P 값 (양측)	p=0.0038	
OS (성숙도 70%)		
사건 수: 총 환자 수 (%)	61:92 (66)	47:62 (76) <sup>c</sup>
기간의 중앙값(개월)	19.0	19.2
HR (95% CI) <sup>b,c</sup>	0.83 (0.56–1.22)	
P 값 (양측)	p=0.3487	
ORR		
객관적 반응자 수: 베이스라인에 측정가능한 질병을 가진 총 환자 수(%)	18:78 (23.1)	6:52 (11.5)
완전 반응(%)	2 (2.6)	0
부분 반응(%)	16 (20.5)	6 (11.5)
Odds 비 (95% CI)	2.30 (0.89, 6.76)	
P 값*(양측)	p=0.1028	
DoR		
기간의 중앙값(개월) (95% CI)	24.9 (14.75, NC)	3.7 (2.10, NC)

a값이 <1이면 올라파립을 지지.

b분석은 log-rank 시험을 이용하여 수행함.

c올라파립 군의 6명(6.5%) 환자는 다음에 PARP 저해제를 받았으며 위약군의 16명(26%) 환자는 이 후의 차수 중에 PARP 저해제를 받았다.

\* 다중성 조절되지 않음.

bd 1일 2회; CI 신뢰 구간; HR 위험비; ORR 객관적 반응률; OS 전체 생존; PFS 무진행 생존.

그림 9 POLO: gBRCA 변이 전이성 췌장암 환자에 대한 PFS의 Kaplan-Meier plot(성숙도 68% - BICR)

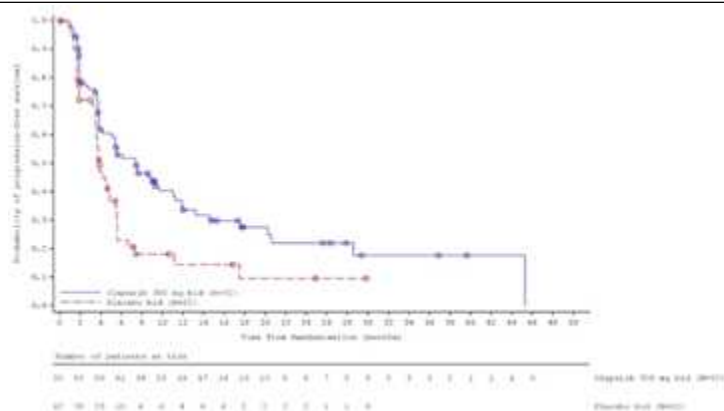
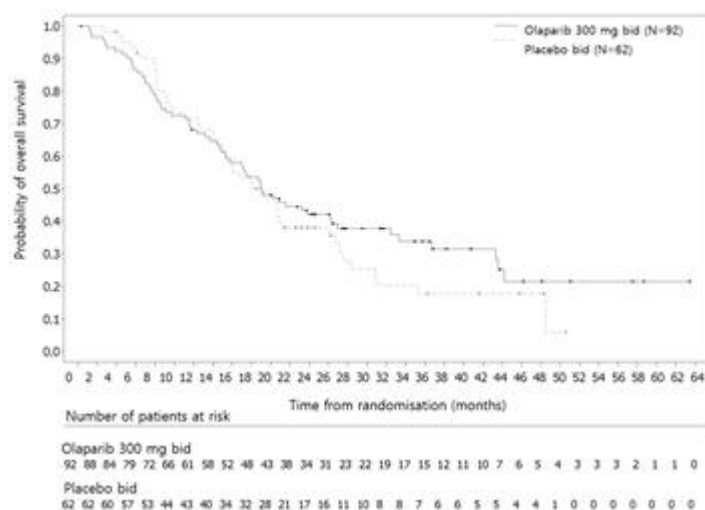


그림 10 POLO: gBRCA 변이 전이성 췌장암 환자에 대한 OS의 Kaplan-Meier plot (성숙도 70%)



### BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암

이 시험은(PROfound) 3상, 무작위배정, 공개, 다기관 시험으로, 전이성 거세 저항성 전립선암 남성에서 이 약의(300mg(150mg정x 2) 1일 2회) 유효성을 대조군인 연구자 선택의 새로운 호르몬 치료제(엔잘루타마이드 또는 아비라테론아세테이트)와 비교 평가하였다. 환자들은 상동재조합복구 유전자 경로에 포함된 15개 유전자 중 하나에 변이가 있고 이전에 거세 저항성 전립선암 또는 전이성 전립선암의 치료를 목적으로 새로운 호르몬 치료제 사용 후 진행한 이력이 필요하였다. 모든 환자는 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 유사체를 지속하거나 양쪽 고환 절제술을 받았다.

환자는 HRR 유전자 변이 상태에 따라 두 집단으로 나누었다. BRCA1, BRCA2 또는 ATM에 변이가 있는 환자는 A집단에 무작위배정 되었고 HRR 경로의 다른 12 유전자(BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D or RAD54L) 중 변이가 있는 환자는 B 집단에 무작위배정 되었다.

이 시험은 387명을 무작위배정(2:1 무작위배정 : 올라파립 군 256명, 대조군 131명) 했으며, A집단은 245명(올라파립 군 162명, 대조군 83명) B집단은 142명(올라파립 군 92명, 대조군 48명)이었다. 이전의 탁산 사용과 측정가능한 질병의 증거로 층화 하였다. 치료는 질병이 진행될 때까지 계속되었다. 대조군에 무작위 배정된 환자들은 방사선학적 BICR 진행이 확정되면 올라파립으로 전환할 수 있는 선택이 주어졌다.

시험의 일차 평가변수는 A집단에서 RECIST 1.1(연조직)과 PCWG3(뼈)을 이용하여 BICR에 의해 결정된 방사선학적 무진행생존(rPFS)이다. 주요 이차 평가변수는 BICR에 의해 확인된 객관적 반응률(ORR),

BICR에 의한 rPFS, 통증 진행까지의 시간(TTPP) 및 전체 생존(OS)을 포함한다.

이 시험은 A집단 중 BRCA 유전자 변이가 있는 환자에서 대조약 대비 올라파립에서 BICR 평가 rPFS 및 올라파립 대 비교군에 대한 최종 OS에서 통계적으로 유의한 개선을 입증했다. ATM 변이가 있는 환자도 A집단에서 무작위배정 되었지만, 해당 환자 하위 집단에서는 긍정적인 유익성-위험성이 확인되지 않았다.

표 11 PROfound 시험에서 BRCA 변이 환자의 주요 유효성 결과 요약

	올라파립 300 mg bd (N=102)	연구자 선택 새로운 호르몬 치 료제 (N=58)
rPFS(BICR) <sup>a,b,c</sup>		
사건 수: 총 환자 수 (%)	62/102 (61) <sup>c</sup>	51/58 (88) <sup>c</sup>
기간의 중앙값(개월) (95% CI)	9.8 (7.6, 11.3)	3.0 (1.8, 3.6)
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0.22 (0.15, 0.32)	
P 값 (양측)	<0.0001	
OS <sup>a,c</sup>		
사건 수: 총 환자 수 (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
기간의 중앙값(개월) (95% CI)	20.1 (17.4, 26.8)	14.4 (10.7, 18.9)
HR (95% CI)	0.63 (0.42, 0.95)	
P 값 (양측)	<0.01	
확인된 ORR(BICR)		
객관적 반응자 수: 베이스라인에 측정가능한 질병을 가진 총 환자 수(%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Odds 비 (95% CI)	NC (NC, NC)	

a다중성 조절되지 않음.

brPFS 성숙도 71%

cHR 및 CI는 이전의 타산 사용과 측정가능한 질병으로 조정된 콕스 비례 위험도 모델을 이용하여 계산되었다.

bd 1일 2회; BICR 맹검 독립 중앙 검토; CI 신뢰 구간; HR 위험비; ORR 객관적 반응률; OS 전체 생존; rPFS 방사선학적 무진행 생존.

그림 11 BRCA 변이 환자: rPFS의 Kaplan-Meier plot(BICR)

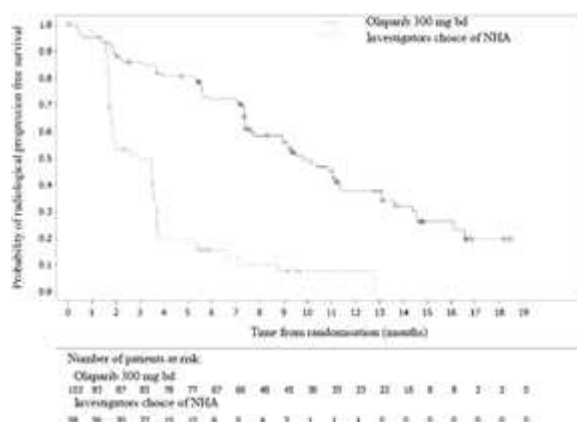
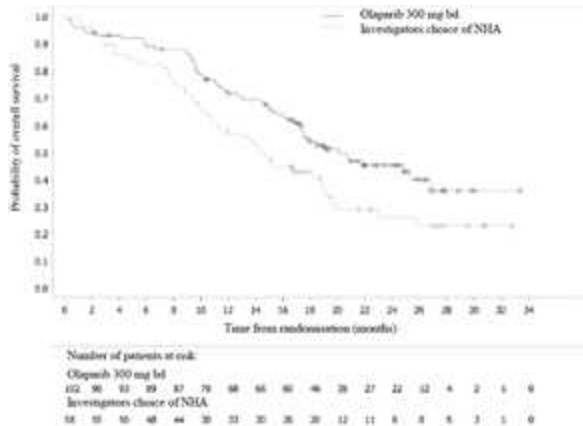




그림 12 BRCA 변이 환자: OS의 Kaplan-Meier plot



QT 간격에 대한 영향

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

#### 전이성 거세 저항성 전립선암의 1차 치료

PROpel은 mCRPC환자의 1차 치료로서 위약 + 아비라테론 대비 이 약 (300 mg [2 x 150 mg 정제] 1일 2회)과 아비라테론 (1000 mg [2 x 500 mg 정제] 1일 1회) 병용요법의 유효성을 비교하는 3상 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 다기관 시험이다. 두 시험군 모두 프레드니손 또는 프레드니솔론 5 mg을 1일 2회 투여받았다. mCRPC 단계 이전에 PSA 진행 (임상적 혹은 방사선학적) 없이 NHA (아비라테론 제외)로 치료한 경우는 무작위 배정 최소 12개월 전에 그 치료를 중단한 경우 허용되었다. 1-세대 항안드로겐 제제 (예., 비칼루타마이드, 닐루타마이드, 플루타마이드)로 치료 역시 허용되었으며, 이 경우 4주의 휴약기를 두었다. 도세탁셀 치료는 국소 전립선암 및 전이성 호르몬-민감성 전립선암 (mHSPC) 단계에서 수술 전 보조/수술 후 보조요법 치료로서, 이 치료 동안 또는 치료 직후 질병의 진행 징후가 나타나지 않는 한 허용되었다. 모든 환자는 성선자극호르몬-방출 호르몬 (GnRH) 유사체를 지속했거나 이전에 양측 고환절제술을 받았다.

이 시험은 조직학적으로 전립선 선암종이 확인됨과 동시에 하나 이상의 문서화된 전이성 병변이 뼈 또는 CT/MRI 스캔에서 확인되는 것으로 정의된 전이 상태의 796명의 환자를 무작위 배정하였다 (1:1 무작위 배정; 399명 올라파립/아비라테론: 397명 위약/아비라테론). 환자는 전이(뼈만 해당, 내장 또는 기타) 및 mHSPC 단계에서의 도세탁셀 치료여부(예 혹은 아니오)로 층화되었다. 질병의 진행시 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 지속했다.

인구통계학 및 기저 특성은 두 군이 유사하였다. 환자의 연령 중간값은 69세였고, 대부분의 환자 (71%)는 65 세 이상이었다. 179명(22.5%)의 환자는 이전에 mHSPC 단계에서 도세탁셀 치료를 받았다. 총 434명(55%)의 환자가 뼈 전이(뼈에 전이되고 다른 원거리 부위가 없음), 105명(13%) 환자가 내장 전이(원거리 연조직 전이. 예. 간, 폐)가 있었다. 257명(32%)의 환자는 다른 전이가 있었다(예를 들어, 뼈 전이 그리고 원격 림프절이 있는 환자 또는 질병이 원격 림프절에만 존재하는 환자를 포함할 수 있음). 두 군 모두에서 환자 대부분은 ECOG performace status가 0점이었다 (70%).

HRR 유전자 변이 상태는 ctDNA 및 종양 조직 시험으로 후향적으로 평가되었다. 시험된 환자 중, ctDNA 및 종양 조직으로 확인된 HRRm은 각각 198명 및 118명이었다. HRRm 환자 분포는 두 군이 유

사하였다.

1차 평가 변수는 rPFS로, 무작위 배정에서 방사선학적 질병의 진행까지의 시간으로 정의되며 RECIST 1.1 및 PCWG-3 기준 (๓)에 근거하여 연구자 평가로 결정된다. 주요 2차 유효성 평가 변수는 전체 생존 (OS)이다. 추가적인 2차 유효성 평가변수는 이차 진행 또는 사망까지의 시간(PFS2), 첫 번째 후속 치료 또는 사망까지의 시간(TFST) 및 건강상태 관련 삶의 질(HRQoL) 평가를 포함했다.

중간 rPFS 분석 당시, 연구자 평가 결과 올라파립/아비라테론은 방사선학적 질병의 진행 또는 사망의 위험을 위약/아비라테론 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있게 개선하였다(HR 0.66, 95% CI 0.54, 0.81;  $p < 0.0001$ ). 눈가림된 독립중앙심사위원회(BICR)에 따른 rPFS의 민감도 분석은 HR 0.61(95% CI 0.49, 0.74;  $p < 0.0001$ )로 연구자 평가 기반 결과 분석과 일치하였다. rPFS 중간값은 각각 올라파립/아비라테론 군에서 27.6 개월 vs 위약/아비라테론 군에서 16.4 개월이었다.

mHPC에서 이전에 탁산을 투여받았는지 여부, 베이스라인에서 다른 전이성 질병 (๓만 해당 vs 내장 vs 기타)이 있었던 환자, HRRm여부를 포함한 사전에 정의된 하위군 분석에서 위약/아비라테론 대비 올라파립/아비라테론은 rPFS 개선을 보였다.

위약/아비라테론 군 대비 올라파립/아비라테론 군에서 PFS2 및 TFST의 개선이 있었다.

두 번째 중간 분석에서 올라파립/아비라테론 군과 위약/아비라테론 군에서 36개월 생존한 환자의 비율은 각각 57%와 51%이었다.

표 12 PROpel에서 1차 mCRPC 환경의 주요 유효성 발견사항 요약

	올라파립/아비라테론 (N = 399)	위약/아비라테론 (N = 397)
rPFS (연구자 평가) (50% 성숙도) (2021년 07월 30일)		
사건 수/총 환자수 (%)	168/399 (42.1)	226/397 (56.9)
중간값 (95% CI) (개월) <sup>d</sup>	24.8 (20.5, 27.6)	16.6 (13.9, 19.2)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0.66 (0.54, 0.81)	
p-value <sup>b</sup>	<0.0001	
중간분석 OS (40% 성숙도) (2022년 03월 14일)		
사건 수/총 환자수 (%)	148/399 (37.1)	171/397 (43.1)
중간값 (95% CI) (개월) <sup>d</sup>	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0.83 (0.66, 1.03)	
p-value <sup>b</sup>	p=0.1126	
PFS2 (21% 성숙도) (2021년 07월 30일)		
사건 수/총 환자수 (%)	70/399 (17.5)	94/397 (23.7)
중간값 (95% CI) (개월) <sup>d</sup>	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0.69 (0.51, 0.94)	
p-value <sup>b,c</sup>	p=0.0184	
TFST (51% maturity) (2021년 07월 30일)		
사건 수/총 환자수 (%)	183/399 (45.9)	221/397 (55.7)
중간값 (95% CI) (개월) <sup>d</sup>	25.0 (22.2, NC)	19.9 (17.1, 22.0)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0.74 (0.61, 0.90)	
p-value <sup>b,c</sup>	p=0.0040	

a HR 및 CI는 1차 pooling 전략(전이, mHSPC 단계에서 도세탁셀 치료)에서 선택된 변수에 대해 조정된 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 계산됨. Efron 접근법은 동측치를 처리하는 데 사용됨. HR <1이면 올라파립 300mg bd에게 유리한 결과임.

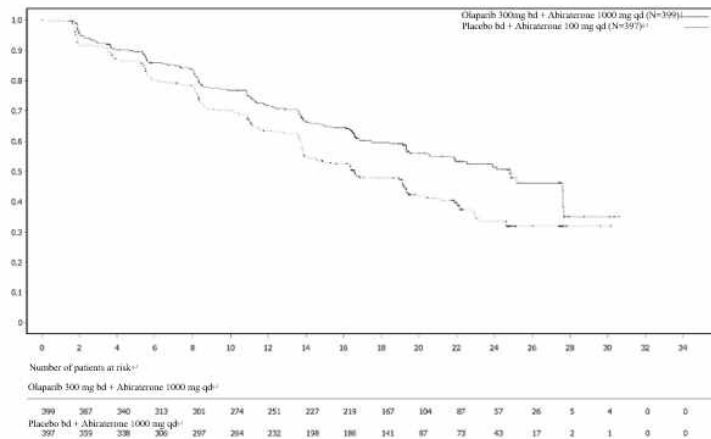
b 1차 pooling 전략에서 선택한 동일한 변수로 계층화된 로그 순위 검정을 사용하여 양측 p-값을 계산

함.

c 평가변수가 알파 제어가 아니므로 제시된 p-값은 명목값임.

d Kaplan-Meier technique을 사용하여 계산함.

그림 13 PROpel: rPFS의 Kaplan-Meier 도표



FACT-P 총 점수, BPI-SF 통증 중증도 및 통증 간섭 점수의 베이스라인으로부터 변화를 포함하는 PRO 측정의 분석 결과는, 위약/아비라테론 군 대비 올라파립/아비라테론 군에서 전반적인 손상을 보이지 않았다. FACT-P 하위척도 점수에서도 전반적으로 유사한 결과가 관찰되었다.

#### 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. 랫드에 경구 투여하였을 때, 올라파립은 골수에서 소핵을 유도하였다. 이러한 염색체 변이원성은 올라파립의 일차 약리학과 일치하며, 인간에서 유전독성 가능성을 시사했다.

##### 반복 투여 독성

랫드와 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 랫드의 수태력에 영향이 없었다. 랫드 암컷 수태력 시험에서, 교미능력과 수태력에는 영향이 없었으나, 일부 동물에서 연장된 발정기가 관찰되었다. 이 시험에서 배태자 생존은 감소하였다. 랫드 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/

녹골 기형 포함).

발암성

올라파립에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 48개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 올라파립

1) 등록번호 : 수248-12-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Lonza AG, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland

2) 등록번호 : 수248-11-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Dottikon Exclusive Synthesis AG, Hembrunnstrasse 17,  
CH-5605 Dottikon, Switzerland

### 1.4 허가조건

○ (재심사) 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상

○ (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호

○ (기타) ‘아비라테론과 프레드니손 또는 프레드니솔론과의 병용요법’에 대한 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 치료적 확증 임상시험(PROpel(D081SC00001)) 최종 결과 보고서 제출 등

### 1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

### 1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

### 1.8 검토이력

구 분	품목 변경허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.08.19.	-	2022.08.19.	-	-
보완요청 일자	2022.10.21.	-	2022.10.21.	-	-
보완접수 일자	2023.01.20.	-	2023.01.20.	-	-
최종처리 일자	2023.02.23.	-	2023.02.16.	-	-

[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 품목허가·신고·심사 규정’(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호에 따라 효능효과, 용법 용량 및 사용상의 주의사항을 변경하고자 하는 경우로, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료  구분		자료번호																						
		1	2*		3*				4*							5			6		7	8	비고	
			가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가				나
					1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	X	X	X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○		
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X**	X	X	○	X	○	○		

\*(-) : 기허가품목의 효능효과 추가 변경임에 따라 제출자료 해당 없음

\*\* 기허가 항암제의 동일 암종에 대한 효능효과 추가로서 효력시험자료는 제7조5호 나목에 따라 임상시험결과로 같음.

## ○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 원료의약품에 관한 자료
  - 완제의약품에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
  - 원료의약품에 관한 자료
    - 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 가속시험자료
  - 완제의약품에 관한 자료
    - 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 가속시험자료
- 독성에 관한 자료
  - 단회투여독성시험자료
  - 반복투여독성시험자료
  - 유전독성시험자료
  - 생식발생독성시험자료
  - 발암성시험자료
  - 기타독성시험자료
    - 국소독성시험(국소내성시험포함)
    - 의존성
    - 항원성 및 면역독성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제27조7항에 따라 새로운 효능효과에 대한 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였음.
- **(유방암)** OlympiA 3상 임상시험에서 위약군 대비 올라파립 투여군의 IDFS, DDFS, OS 평가 결과 유의한 개선이 관찰되었음. 1차 평가변수(IDFS)의 하위군 분석은 전체 분석 결과와 일치하였고 Myriad gBRCAm 집단의 IDFS, DDFS, OS 분석 결과도 FAS 결과와 일치하였음. OlympiA 임상시험 대상자는 안트라사이클린, 타산을 포함한 선행보조요법 및 보조요법을 받았던 이력이 있고 수술을 받았던 gBRCAm HER-2 음성 유방암 환자로서 ER 및/또는 PgR 양성이면서 HER-2 음성이거나 삼중 음성(TNBC)인 경우이며, 재발 위험이 높고 미충족 의료수요가 높은 '고위험'으로서 특정 기준을 충족한 자를 선정하였음. 핵심 임상시험에서 BRCA 변이검사는 배선(g) 검사로 제한되었으므로 국내 허가사항 또한 이를 반영하였음.
- **(전립선암)** PROpel 3상 임상시험은 현행 아비라테론 허가사항에 따라 아비라테론 치료가 적절한 mCRPC 환자를 대상으로 올라파립 병용의 이점을 평가하고자 하였음. PROpel 임상 1차 목적인 병용요법의 rPFS 개선은 Data Cut off(DCO)2 기준 HR 0.67( $p < 0.0001$ )로 충족되었음. HRR 유전자 변이상태, 도세탁셀 치료이력 등의 층화인자와 베이스라인 특성을 기반으로 분석한 하위군 결과 또한 전체 분석 결과와 일치하였으며 특히 HRR 유전자 변이상태와 관계없이 모두 위약군 대비 최소 5개월의 rPFS 개선이 확인되었음. 다만, 주요 2차 평가변수인 OS는 DCO2 시점 추적관찰 중앙값 27개월에 성숙도 40.1%(환자 196명 중 319건) 기준으로 두 군 모두 OS 중앙값 미도달되었고 HR 점추정치 0.83(95% CI 0.66-1.03,  $p = 0.1126$ )으로 통계적 유의성은 확인되지 않아 DCO3 최종 분석에서 검정될 예정임.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명/코드명 : 린파자정100밀리그램, 150밀리그램 / AZD2281
- 약리기전 : 인간 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 효소(PARP 1,2,3)의 강력한 억제제

### 1.2. 기원 및 개발경위

- **(유방암)** HER2 양성 유방암은 다수의 표적치료 요법이 개발되었으나 HER2 음성 유방암의 표적 치료는 여전히 제한적이며 BRCA 돌연변이가 있는 경우 예후가 좋지 않으므로 고위험 초기 HER2 음성 및 BRCA 변이 환자군에서 재발 위험을 줄이고 장기 결과를 개선하기 위한 보조요법의 미충족 수요가 높음.
- 올라파립은 gBRCAm 전이성 HER2 음성 유방암 환자 대상 3상 임상(OlympiAD)에서 표준치료(카페시타빈, 에리블린 또는 비노렐빈) 대비 질병 진행 또는 사망 위험을 42% 낮추었음.
- **(전립선암)** 올라파립은 PARP 억제제로 DNA 복구 경로의 결함(주로 HRR의 기능 이상)을 가진 암세포를 표적하여 항종양 활성을 나타냄. 아비라테론은 mCRPC(전이성 거세저항성 전립선암) 치료제로 널리 사용되고 있는 강력한 경구용 테스토스테론 생합성 억제제이며 안드로겐 생합성에 필요한 CYP17을 선택적으로 억제함. CYP17 억제는 체액 저류, 고혈압, 저칼륨혈증을 특징으로하며 이차성 염류 코르티코이드가 과도해지므로 이를 막기 위해 아비라테론과 프레드니손을 함께 투여함.
- (병용 근거) △전임상에서 PARP 억제제 단독 대비 PARP 억제제+거세 전립선암 이종이식 모델의 항종양 효과가 개선되었고(Schiewer et al 2012) 안드로겐 수용체 신호전달 억제 시 HRR의 유전자/단백질 발현 수준이 하향조절되었음(Goodwin et al 2013, Asim et al 2017, Li et al 2017). △제안된 적응증에 대한 핵심 임상(PROpel)의 이론적 근거는, 도세탁셀 포함 최대 2차 치료이력이 있는 mCRPC



환자 대상 임상(D081DC00008, study 8)에서 평가된 방사선학적-PFS(rPFS)가 위약 대비 올라파립 보다 아비라테론과 병용 시 통계적, 임상적으로 유의한 개선(Clarke et al 2018)이 관찰됨에 따름.

### 1.3. 신장 적응증 개요 및 치료법

#### <유방암>

- **(조기 유방암)** 전이성 병변 없이 국부 림프절 침범을 동반하거나 동반하지 않는 유방에 국한된 상태로 정의되며 대개 수술 및 방사선치료를 실시하고 수술 전(선행) 또는 수술 후(보조) 재발 위험이 높은 환자에 대해서는 화학요법이 추가될 수 있음. 내분비요법 및 항-HER2 요법 등은 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PgR) 및 HER2 상태에 따라 추가로 투여됨.
- **(표현형)** 신장 효능효과에서 제시된 유방암의 표현형
  - (BRCA 변이) BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이(생식세포(gBRCAm) 또는 종양세포(tBRCAm), 체세포(sBRCAm))를 지칭하며, 전반적으로 BRCAm 유방암은 환자의 예후가 좋지 않은 고위험 특성과 관련이 있음. BRCAwt 대비 BRCA1/2 돌연변이 종양은 N1-N3, 3등급 종양, ER/PR 음성 및 기저 아형을 포함한 고위험 환자의 비율이 더 높은 것으로 보고되었음(Winter et al 2016). 또한 BRCA1m 유방암 환자는 폐 또는 원격 림프절, BRCA2m 유방암 환자는 주로 뼈나 간으로 전이되는 것이 관찰되었으며 BRCA1 또는 BRCA2 연관 전이성 유방암 환자의 1/2 이상에서 CNS 전이가 발생함.
  - (HER-2 음성) HER-2 음성 유방암은  $\Delta$ ER 및/또는 PgR 양성인 반면 HER-2 음성이거나,  $\Delta$ ER 및/또는 PgR 음성인 반면 HER-2 음성인 삼중 음성 유방암(TNBC)일 수 있음. TNBC는 전체 유방암의 약 12~17%를 차지함.
- **(치료)** 조기 유방암 환자에서 수술/방사선치료와 동반한 선행 또는 보조화학요법은 종양 병기 및 병리 특성을 고려하여 결정함. 초기 ER 및/또는 PgR 양성 HER2 음성 유방암 환자의 화학요법은 재발 위험과 예상되는 내분비요법에 대한 반응성에 따라 달리 접근하여야 하며, 높은 등급이나 2cm 이상의 종양, 림프절 침범 및/또는 높은 재발 점수와 같이 고위험 특성을 지닌 호르몬 수용체 양성 암 환자에게는 추가 화학요법도 권장됨. 보조 내분비요법은 모든 ER 및/또는 PgR 양성 HER2 음성 환자를 대상으로 선행/보조 화학요법 후 권장됨.
- (HER2 음성) 초기 단계에서의 표준 선행/보조 화학요법은 안트라사이클린 알킬화제와 타산 함유 요법이 권고되고 있음(NCCN, ESMO). 백금 화합물은 BRCA1/2 돌연변이가 있는 고위험 TNBC 등의 특수한 경우에 추가할 수 있고 표준요법 후 완전반응을 달성하지 못하면 카페시타빈을 추가 투여할 수 있음.

#### <전립선암>

- **(개요)** 전립선암은 조기 발견 시 치료 반응성이 높으나 진행성인 경우 거의 모든 환자가 mCRPC로 발전하여 생명을 위협함. 안드로겐 박탈요법 또는 고환절제술이 보통 전이성 질병을 통제하는데 효과적이거나, 안드로겐 감수성에서 거세 저항성 표현형으로 진행된다면 완치가 불가능하고 높은 사망률과 관련됨. 전이성 거세저항성 전립선암은 뼈 통증, 피로 및 배뇨 장애가 주요 증상이며 mCRPC 환자의 약 90%가 뼈 전이를 가지고 있고, 통증 및 골절과 같은 유의한 이환을 야기함.
- **(치료)** 미국 및 유럽에서 승인된 mCRPC 환자에 대한 치료요법은 도세탁셀, 엔잘루타미드, 아비라테론, 카바지탁셀, 라듬-223 및 올라파립이며, 시폴루셀-T 및 루카파립은 미국에서만 승인되었음. 이전에 도세탁셀 또는 새로운 호르몬 요법제(NHA)로 치료받은 적이 없는 환자의 경우 아비라테론, 도세탁셀, 엔잘루타미드를 적용할 수 있으며(ref. NCCN, ESMO) 또한 아비라테론, 엔잘루타미드는 도세탁셀로 전신 치료 후의 NHA로도 권고됨. 카바지탁셀, 올라파립 및 루카파립 또한 mCRPC 후속요법으로 승인되었음.

mCRPC 환자의 후속 치료는 초기 요법에 따라 달라지며 처음 호르몬 감수성 환경에서 치료받는 중 질병 진행이 발생한 환자에서 도세탁셀을 제외하고는 해당 요법을 반복하지 않도록 권고되며(ref. NCCN), mCRPC의 1차 치료를 위해 승인된 모든 요법은 이후 치료에서도 사용할 수 있음. 현행 치료 패러다임은 1차 NHA 요법 후 질병 진행 시 다른 NHA로 재치료하거나 탁산 기반 화학요법(도세탁셀, 카바지탁셀)을 사용하는 것이지만, 탁산 기반 요법의 임상적 유익성은 없고 후속 NHA 요법의 유효성을 감소시킨다는 보고도 있음(Castro et al 2019, Romero-Laorden et al 2020, Swami et al 2020).

- (도세탁셀) 도세탁셀은 mCRPC 환자에서 프레드니손과 병용 시 OS 개선을 보여 2004년 최초 승인 되었음. 혈액학적 독성, 과민반응, 위장관 독성, 탈모 등의 안전성·내약성 문제가 있고 정맥투여로 편의성이 떨어지는 단점이 있으나 급속한 진행성, 전이성 증상을 보이는 경우 도세탁셀을 포함한 화학요법을 여전히 유의미한 치료 옵션으로 선택할 수 있음(ref NCCN).

- (새로운 호르몬 요법, NHA) NHA는 우호적인 내약성 프로파일을 가지며 경구투여가 가능한 장점이 있음. 아비라테론, 엔잘루타미드는 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받은 적이 있는 mCRPC 환자 또는 전이성 환경의 1차 치료제로 승인되었으며 PFS와 OS 개선을 입증한 바 있음(Ryan et al 2013, Ryan et al 2015, Beer et al 2014, Beer et al 2017). 무증상 또는 경증의 증상성 mCRPC 환자에서의 1차 치료 뿐만 아니라 mCRPC의 1차 치료제로서 도세탁셀을 대체하는 추세로 NHA가 선호되고 있음(Flaig et al 2016, Park et al 2020).

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 정맥혈전색전증(VTE)

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인(임상시험일련번호 201400060, 2014.2.7.) : 근치적 국소 치료와 신보조 또는 보조 화학요법을 완료한 배선 BRCA1/2 변이, 고위험 HER2 음성 원발성 유방암 환자를 대상으로 보조 치료로서 올라파립의 유효성과 안전성을 위약과 비교하여 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약대조, 다기관, 제Ⅲ상 임상시험
- 임상시험계획승인(임상시험일련번호 201800213, 2018.5.16.) : 상동 재조합 복구(HRR) 관련 유전자 (BRCA1/2 포함)의 변화에 의해 증화된 전이성 삼중 음성 유방암환자의 치료에서 올라파립 단독 요법과 비교하여 올라파립과 병용하는 DNA 손상 복구 표적 제제의 안정성 및 유효성을 평가하는 제 2 상, 라벨 공개, 무작위 배정, 다기관 임상시험(VIOLETTE)
- 임상시험계획승인(임상시험일련번호 201800423, 2018.9.5.) : 전이성 거세 저항성 전립선암 남성 환자의 1차 선택 치료로서 올라파립+아비라테론을 위약+아비라테론과 비교하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 제Ⅲ상 임상시험[PROpel]

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

- 해당 없음

#### 3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

#### 4. 독성에 관한 자료

- 기허가 품목의 효능효과 추가로 해당없음.

### 5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 항암제의 동일 암종에 대한 효능효과 추가로서 효력시험자료는 규정 제7조5호 나목에 따라 임상시험결과로 같음.

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- (M1.9) US FDA, EMA 자료제출 증명서 제출하였음.

#### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

유방암					
연번	단계	시험번호	설계	대상자	투여군
1	(핵심) 3상	D081CC00006 (OlympiA)	무작위, 이중눈가림, 위약대조, 다기관	gBRCAm HER-2 음성 유방암 환자	올라파립정 300mg 또는 위약 BID
2	2상	D5336C00001 (VIOLETTE)	무작위, 공개, 다기관	전이성 삼중음성 유방암 환자	올라파립정 300mg BID ±세랄라셀팁 160mg OD
전립선암					
연번	단계	시험번호	설계	대상자	투여군
1	(핵심) 3상	D081SC00001 (PROpel)	이중눈가림 무작위 위약대조	mCRPC 환자 796명	올라파립 300mg 또는 위약 BID 아비라테론 1000mg QD 프레드니손/프레드니솔론 5mg BID
2	2상	D081DC00008 (Study 8)	Part A(공개, 용량탐색) Part B(이중눈가림, 무작위, 위약대조)	mCRPC 환자 158명 (16+142)	올라파립 300mg 또는 위약 BID 아비라테론 1000mg QD 프레드니손/프레드니솔론 5mg BID

#### 6.3. 생물약제학시험 / 6.4. 임상약리시험

- 해당없음.

#### 6.5. 유효성 및 안전성

##### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- (유방암) 핵심 3상 1건(OlympiA), 2상 1건
- (전립선암) 핵심 3상 1건(PROpel), 2상 1건

##### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
[OlympiA] 근치적 국소 치료와 선행보조 또는 보조 화학요법을 완료한 gBRCA1/2 변이, 고위험 HER2 음성 원발성 유방암 환자를 대상으로 보조 치료로서 올라파립의 유효성과 안전성을 위약과 비교 평가하는 3상 임상시험							
3상	D081CC00006	올라파립 보조치료 안전성·유효성 평가	무작위 이중눈가림 위약대조 다기관	근치적 국소 치료와 선행보조 (neoadjuvant) 또는 보조(adjuvant) 화학요법 치료를 완료한 gBRCA 변이 양성인 고위험 HER2 음성 원발성 유방암 환자	최대 12개월간 투여 - 올라파립 300mg BID (150mg 정제 x 2/회) - 위약 BID  *TNBC: 병행 치료 x *ER 및/또는 PgR 양성 : 내분비요법	-1차: IDFS (무침습질병 생존기간) -2차: OS, DDFS(첫 원위 재발 또는 사망까지의 기간) 등	- DCO1(2020.3.27.) 기준, 추적 관찰기간 중앙값 2.4-2.5년 · 1353명(73.7%) 치료 완료 · 423명(23.0%) 치료 중단 · 39명(2.1%) 치료 진행중 · IFDS 성숙도 15.5%(284건) · OS 성숙도 7.9%(145건) - DCO2(2021.7.12.) 기준, 추적 관찰기간 중앙값 3.5-3.6년 · 1389명(75.7%) 치료 완료 · 426명(23.2%) 치료 중단

				1836명			• 치료 진행중인 환자 x • IFDS 성숙도 18.6%(341건) • OS 성숙도 10.0%(184건)
--	--	--	--	-------	--	--	--

- **시험대상자** : ‘근치적 국소 치료와 선행보조(neoadjuvant) 또는 보조(adjutant) 화학요법 치료를 완료한’ gBRCA 변이 양성인 고위험 HER2 음성 원발성 유방암 환자

<p><b>주요 선정기준</b></p> <p>△ 조직학적으로 확진된 비전이성 원발성 침습적 유방 선암종으로서 다음 두 가지 중 하나의 표현형을 나타내는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼중 음성 유방암(TNBC) : ER(-) 및 PgR(-), HER2(-)</li> <li>- ER 및/또는 PgR 양성/HER2 음성 유방암 : ER(+) 및/또는 PgR(+), HER2(-)</li> </ul> <p>△ 유해하거나 유해할 것으로 추정될 germline BRCA1 또는 BRCA2 변이</p> <p>△ 최초 수술 후 보조요법을 받은 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼중 음성 유방암(TNBC)은 액와 림프절 양성(<math>\geq</math>pN1, 종양 크기 무관) 또는 액와림프절 음성(pN0)이면서 침습적 원발 병변 2cm 이상(<math>\geq</math>pT2)이어야 함</li> <li>- ER 및/또는 PgR 양성, HER-2 음성 유방암은 병리학적으로 양성인 림프절 4개 이상이어야 함</li> </ul> <p>△ 최초 선행보조요법을 받고 수술한 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼중 음성 유방암(TNBC)은 유방 및/또는 절제된 림프절 부위에 침습적 유방암이 잔존(non-pCR)하여야 함</li> <li>- ER 및/또는 PgR 양성, HER-2 음성 유방암은 유방 및/또는 절제된 림프절 부위에 침습적 유방암이 잔존(non-pCR)하고, 동시에 CPS&amp;EG 점수<math>\geq</math>3점이어야 함</li> </ul> <p>△ 안트라사이클린, 타산 또는 두 가지 모두로 구성된 선행보조/보조요법을 최소 6주기 이상 완료한 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이전에 다른 암의 치료(예. 난소암) 또는 유방암의 선행보조/보조요법으로 백금을 사용한 경우도 허용</li> </ul> <p><b>주요 제외기준</b></p> <p>△ 유해하지 않은 BRCA1 및/또는 BRCA2 변이만 존재</p> <p>△ 전이성 유방암의 증거</p>
--

- **시험설계**
  - 층화요인 : 호르몬 수용체(ER 및/또는 PgR 양성이면서 HER2 음성 vs TNBC), 이전 화학요법(선행보조 vs 보조), 이전 백금기반 치료 이력(유 vs 무)
  - 시험대상자 수: 1800명 기준 IDFS 330건일 때 HR 0.7인 경우 양측 유의수준 5% 가정 시 90% 검정력으로 증명
  - 다중 검정 : IDFS 전체 2.5% 단측 알파 검정 후 유의한 경우 DDFS 및 OS 계층적 검정
- **분석집단**
  - FAS ITT(n=1836) : 올라파립군 921명, 위약군 915명 (myriad gBRCAm 1539명; 올라파립군 777명, 위약군 762명)
  - Safety set(n=1815) / PRO set(n=1751) / PK set(n=71)
- **인구학적 특성**
  - 연령 중앙값 올라파립군 42.0세/위약군 43.0세, 폐경전 61.3%, 백인 66.7%(Myriad 76.8%), 아시아인 28.9%(Myriad 18.3%)
  - 질환 관련 이력(FAS) : Myriad gBRCAm의 분포는 FAS와 유사함.

	Number (%) Patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)
<b>Hormone Receptor Status</b>			
TNBC <sup>a</sup>	753 (81.8)	758 (82.8)	1511 (82.3)
ER and/or PgR positive, HER2-negative	168 (18.2)	157 (17.2)	325 (17.7)
<b>Prior Platinum</b>			
No	674 (73.2)	677 (74.0)	1351 (73.6)
Yes	247 (26.8)	238 (26.0)	485 (26.4)
<b>Prior Chemotherapy</b>			
Adjuvant	461 (50.1)	455 (49.7)	916 (49.9)
Neoadjuvant	460 (49.9)	460 (50.3)	920 (50.1)
<b>Prior Chemotherapy by Hormone Receptor Status</b>			
Adjuvant TNBC	397 (43.1)	390 (42.6)	787 (42.9)

Adjuvant ER and/or PgR positive, HER2-negative	64 (6.9)	65 (7.1)	129 (7.0)
Neoadjuvant TNBC <sup>a</sup>	356 (38.7)	368 (40.2)	724 (39.4)
Neoadjuvant ER and/or PgR positive, HER2-negative	104 (11.3)	92 (10.1)	196 (10.7)
<b>Baseline <i>BRCA</i> Status</b>			
<i>BRCA1</i>	656 (71.2)	669 (73.1)	1325 (72.2)
<i>BRCA2</i>	260 (28.2)	238 (26.0)	498 (27.1)
<i>BRCA1&amp;2</i>	2 (0.2)	5 (0.5)	7 (0.4)
No <i>gBRCA</i> mutation	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.3)
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.1)
<b>Prior Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer</b>			
Anthracycline and taxane regimen	871 (94.6)	849 (92.8)	1720 (93.7)
Anthracycline regimen (without taxane)	7 (0.8)	13 (1.4)	20 (1.1)
Taxane regimen (without anthracycline)	43 (4.7)	52 (5.7)	95 (5.2)
Missing	0	1 (0.1)	1 (0.1)
<b>Primary Breast Cancer Surgery Prior to Randomisation</b>			
Primary breast cancer surgery	921 (100.0)	913 (99.8)	1834 (99.9)
Non-conservative surgery	698 (75.8)	673 (73.6)	1371 (74.7)
Conservative surgery	223 (24.2)	240 (26.2)	463 (25.2)
Unknown <sup>b</sup>	0	2 (0.2)	2 (0.1)

#### ● 1차 평가변수(IDFS)

- (DCO1 2020.3.27.) 284건의 IDFS(성숙도 15.5%) 발생 시점, 추적관찰기간 중앙값 2.4-2.5년 기준  
→ HR 0.58 (99.5% CI 0.41-0.82, p=0.000073)으로 위약 대비 침습적 재발 또는 사망 위험에 대한 유의한 개선  
카플란마이어 추정 3년 시점 무침습적 질환 생존율 올라파립군 85.9% vs 위약군 77.1%  
→ 하위분석 : 호르몬 수용체 상태(TNBC vs ER 및/또는 PgR 양성/HER2 음성), 선행보조 vs 보조요법, BRCA 변이 유형, 백금요법 치료 이력 등 하위군에서 전반적으로 위약군 대비 올라파립의 치료 이익이 확인되었으며 층화인자에 따른 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음(p=0.3314).
- (DCO2 2021.7.12.) 341건의 IDFS(성숙도 18.6%) 발생 시점, 추적관찰기간 중앙값 3.5-3.6년 기준  
→ HR 0.63 (99.5% CI 0.50-0.78) / 카플란마이어 추정 4년 시점 무침습적 질환 생존율 올라파립군 82.7% vs 위약군 75.4%

#### ● 2차 평가변수(OS)

- (DCO1 2020.3.27.) 145건의 OS(성숙도 7.9%) 발생 시점, 추적관찰기간 중앙값 2.4-2.5년 기준  
→ HR 0.68 (99% CI 0.44-1.05, p=0.0236)으로 위약 대비 수치상 개선, 통계적 유의성 미도달  
→ 하위분석 : FAS 분석 결과와 일치함.
- (DCO2 2021.7.12.) 184건의 OS(성숙도 10.0%) 발생 시점, 추적관찰기간 중앙값 3.5-3.6년 기준  
→ HR 0.68 (98.5% CI 0.47-0.97, p=0.0091)으로 위약 대비 전체 생존율의 유의한 개선  
카플란마이어 추정 4년 시점 OS 올라파립군 89.8% vs 위약군 86.4%  
→ 하위분석 : FAS 분석 결과와 일치함.

#### ● 2차 평가변수(DDFS)

- (DCO1 2020.3.27.) 241건의 DDFS 발생 시점  
→ HR 0.57 (99.5% CI 0.39-0.83, p=0.0000257)으로 위약 대비 원위 재발 또는 사망 위험에 대한 유의한 개선  
카플란마이어 추정 3년 시점 무원위재발 생존율 올라파립군 87.5% vs 위약군 80.4%  
→ 하위분석 : FAS 분석 결과와 일치함.
- (DCO2 2021.7.12.) 279건의 DDFS 발생 시점  
→ HR 0.61 (95% CI 0.47-0.77) / 카플란마이어 추정 4년 시점 무원위재발 생존율 올라파립군 86.5% vs 위약군 79.1%

#### ● 2차 평가변수(기타)

- (무작위 배정 후 암 발생) 반대측 침습적/비침습적 유방암, 새로운 원발성 난소암/자궁암/복막암 발생률은 위약군 대비 올라파립군에서 수치상 낮았음.
- (HRQoL) FACT-피로 또는 EORTC QLQ-C30에 대한 PRO 분석 시 군간 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았으며 올라파립군에서 관찰된 위장관계 증상 평가 점수의 경미한 증가는 치료 중단 시 회복되었음.

● 안전성

- (노출수준) DCO2(2021.7.12.) 기준

Treatment duration		Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)
Total intended exposure (days) <sup>a</sup>	Mean (SD)	307.2 (115.02)	323.1 (97.72)
	Median (range)	364.0 (1-492)	365.0 (2-414)
Actual treatment exposure (days) <sup>b</sup>	Mean (SD)	295.0 (114.06)	315.7 (97.77)
	Median (range)	350.0 (1-420)	359.0 (2-404)
Number of days on 300 mg treatment bd <sup>c</sup>	Mean (SD)	245.7 (142.00)	307.0 (107.67)
	Median (range)	341.0 (1-420)	358.0 (2-404)

<sup>a</sup> Total intended exposure (days)=(last dose date-first dose date +1).

<sup>b</sup> Actual treatment exposure (days)=intended exposure-total duration of dose interruptions, where intended exposure was calculated as above.

<sup>c</sup> Number of days on 300 mg olaparib/placebo bd (actual exposure for the assigned starting dose).

Patients with partial treatment end dates were excluded.

- (이상반응) 올라파립군에서 관찰된 AEs는 주로 ADR로 알려진 경증~중등증의 오심, 피로, 빈혈, 구토이며 지지요법 또는 용량 감량으로 관리 가능하였음. 위약군 대비 올라파립군에서 2% 이상 관찰된 AEs는 빈혈, 식욕부진, 설사, 어지러움, 미각이상, 피로, GERD, 두통, 림프구 수 감소, 오심, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 구내염, 구토, 백혈구 수 감소였음. 3등급 이상의 AEs 발생률은 올라파립군 24.5%, 위약군 11.3%였으며 올라파립군의 주요 사례는 빈혈(8.7%), 열성호중구감소증(0.7%), 호중구 수 감소(4.9%), 백혈구 수 감소(3.0%), 림프구 수 감소(1.3%), 피로(1.8%), 오심(0.8%), 구토(0.7%) 등이었음.

· 특별관심 이상사례로서 MDS/AML, 새로운 원발암, 폐장염의 경우 위약군 대비 올라파립군에서 더 높다는 증거는 관찰되지 않았음.

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
[PROpel] 전이성 거세 저항성 전립선암 환자의 1차 치료로서 올라파립+아비라테론을 위약+아비라테론과 비교 평가하는 3상 임상시험							
3상	D081SC00001	유효성 (rPFS, OS) 안전성 내약성	무작위 이중눈가림 위약대조 다기관	이전에 세포독성 화학요법 또는 NHA 치료 이력이 없는 mCRPC 환자 796명 -올라파립+아비라테론군 399명 -위약+아비라테론군 397명	- 올라파립 300mg (150mgx2) BID - 위약 BID - 배경요법 : 아비라테론 1000mg QD + 프레드니손/프레드니솔론 5mg BID	-1차: rPFS -주요 2차: OS -2차: TFST, PFS2, TTPP, PRO(HRQoL, BPI-SF) HRRmut -PK -안전성	- 중간분석 3차(DCO 1, DCO2, DCO 3) 계획되었고 현재 DCO2 결과보고 - DCO1(2021.7.30.) 기준 - DCO2(2022.3.14.) 기준 796명 중 457건의 rPFS 사건 및 319건의 OS 사건 발생. - 추적관찰기간 중앙값 올라파립군 18.5개월, 위약군 14.2개월

● 시험대상자 : 뼈 스캔 또는 CT/MRI 스캔 결과 최소 1개의 전이성 병변이 확인된 전립선암 성인 환자

주요 선정기준

△ 1차 치료

- mCRPC 단계에서 세포독성 화학요법, NHA, 전신요법을 실시하지 않은 환자 (ADT는 허용)

- 무작위 배정 최소 4주 전 1세대 항안드로겐 요법(예: 비칼루타마이드, 닐루타미드, 플루타미드) 치료이력은 허용

- mHSPC 단계에서 국소 전립선암에 대한 선행화학요법/보조요법으로 실시되어 치료 실패 또는 질병진행이 관찰되지 않았던 도세탁셀 치료이력은 허용

- 무작위 배정 최소 12개월 전, mCRPC 단계 이전에 실시되어 PSA/방사선학적 진행이 관찰되지 않았던 2세대 항안드로겐 요법(아비라테론 제외) 치료이력은 허용

△ 무작위 배정 전 28일 이내에 고나도트로핀-유도 호르몬유사체 또는 양측 고환절제술로 인한 혈청 테스토스테론 농도 50ng/dL(2.0nmol/L) 미만인 안드로겐 결핍 환자

- 임상시험 등록 시점에 안드로겐 박탈요법(ADT)을 받고 있는 환자는 ADT 치료를 임상시험 종료 시까지 지속하여야 함

△ 아비라테론 투여가 적절한 다음의 진행성 질환의 증거(한 가지 이상을 만족)

- 1주 이상의 간격으로 PSA 수치 2회 측정 시 PCWG-3 기준에 따른 PSA 진행 : 스크리닝 시점 1ug/L 이상

- RECIST 1.1에 따른 연조직 질병 진행

- 뼈 스캔 결과 PCWG-3 기준에 따른 2개 이상의 새로운 병변

△ 적절한 장기/골수 기능 : 헤모글로빈  $\geq 10.0\text{g/dL}$ , ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ , 혈소판  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ , 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ , 혈청 칼륨  $\geq 3.5\text{mmol/L}$ , 혈청 알부민  $\geq 3.0\text{g/dL}$ , AST/ALT  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (간전이 시  $5 \times \text{ULN}$ ), CrCL  $\geq 51\text{mL/min}$ (Cockcroft-Gault), ECOG 0-1



#### 주요 제외기준

- △ 6개월 이내 유의한 심혈관계 질환(심근경색, 동맥혈전사건, 협심증 등) 또는 NYHA II-IV 등급의 심부전, 조절되지 않는 고혈압(수축기 BP $\geq$ 160mmHg 또는 이완기 BP $\geq$ 95mmHg) 등
- △ 뇌전이 환자, MDS/AML 환자
- △ 다음 기준을 모두 만족하는 뼈-연조직 질병 진행 평가가 불가능한 환자
  - RECIST에 따라 평가 가능한 연조직 병변이 없음
  - 슈퍼스캔으로 불리는 뼈 스캔 결과(강력한 대칭적 활성)
- △ 이전 치료이력
  - PARP 억제제(올라파립 포함) 치료 이력
  - 3주 이내 전신 화학요법 또는 방사선 요법(고식적 치료는 허용)
  - CYP17 억제제(예. 아비라테론, 오르테로넬) 치료 이력

#### • 시험설계

- 층화요인 : 전이 부위(뼈 단독, 내장;연조직, 기타;원격 림프절), mHSPC 단계에서 도세탁셀 치료이력
- 하위분석 : 층화요인 및 HRR 유전자 돌연변이 상태, 베이스라인 특성
- 다중 검정 : rPFS(제1종 오류 2.5%(단측)) 검정 결과 통계적으로 유의한 경우 OS 계층적 검정, 이외 평가변수 명목 p값 제시.

#### • 인구학적 특성

- 연령 중앙값 69.0세(43~91), 65세 이상 71.5%(569명), 백인(70%) 및 아시아인(17.3%)
- 이전 치료 : 호르몬요법 78.9%, 세포독성 화학요법 24.9%, 방사선요법 50.3% 등
- 전이 : 뼈 86.4%, 간 4.1%, 호흡기계 10.3%, 국소 림프절 21.5%, 원격 림프절 31.7% 등
- 병력 1) 총 글리아스 점수: 7점 이하 255명(32.0%), 8~10점 523명(65.7%), 누락 18명(2.3%)
  - 2) TNM 분류: M0 247명(31.0%), MX 48명(6.0%), M1 282명(35.4%), M1a 21명(2.6%), M1b 166명(20.9%), M1c 30명(3.8%)
  - 3) 최초 진단으로부터 유병기간 중앙값 36.9개월(1~288)
  - 4) mCRPC 이환 후 임상시험 등록까지 소요기간 중앙값 2.2개월(0~108)
  - 5) mCRPC 단계 이전 2세대 항안드로겐 요법제 투여이력 : 1명(올라파립군)
  - 6) mHSPC 단계에서 도세탁셀 투여이력 : 올라파립군 90명, 위약군 89명
  - 7) 전립선암 질병진행 : PSA 진행 345명(올라파립군 172명, 위약군 173명), 방사선학적 진행 165명(올라파립군 92명, 위약군 73명), 누락 2명(군당 각 1명)
  - 8) 혈청 PSA 농도(ug/L) : 중앙값 17.800(0.01~1888.00)

#### • 분석집단

- FAS(n=796) : 올라파립+아비라테론(n=399), 위약+아비라테론(n=397)
- Safety set(n=794) : 올라파립+아비라테론(n=398), 위약+아비라테론(n=396)
- DCO2 기준, 치료중인 대상자 242명(올라파립군 138명, 위약군 104명) / 치료 중단 552명(올라파립군 260명, 위약군 292명)

#### • 1차 평가변수(rPFS; 연조직-RECIST 1.1, 뼈-PCWG-3 criteria)

- (DCO1) rPFS의 중앙값 올라파립군 24.8개월, 위약 16.6개월로 8.2개월 개선(HR 0.66, 95%CI 0.54~0.81,  $p<0.0001$ )
- (DCO2) rPFS의 중앙값 올라파립군 25.0개월, 위약 16.4개월로 8.6개월 개선(HR 0.67, 95%CI 0.56~0.81,  $p<0.0001$ )
  - 민감도 분석(by BICR) 올라파립군 27.6개월, 위약 16.5개월로 11.1개월 개선(HR 0.62, 95%CI 0.51~0.75,  $p<0.0001$ )
- 하위분석 : 층화 인자(전이부위, 도세탁셀 치료이력), HRR 유전자 변이, 베이스라인 특성(ECOG, 연령, 지역, 인종, PSA 등)에 대한 하위분석 결과 전체 분석 결과와 일치하였음. 전체 상호작용 검정은 10% 수준에서 유의하지 않아 하위군에 따른 임상적으로 유의미한 영향은 없었고 평가된 HR 점추정치 또한 환자 수가 제한적인 인종(흑인/아프리카계미국인)만을 제외하고 모두 1 미만이었음.

#### • 주요 2차 평가변수(OS)

- DCO2 기준, OS 중앙값 미도달하였고 K-M 곡선은 22개월부터 분리되어 24개월, 36개월 생존률 추정치가 위약군 대비 올라파립군에서 높았음. DCO2 까지의 중간 분석 결과가 통계적 유의성 역치에 도달하지 못하여 지속적으로 추적 관찰 예정임.
- 하위분석 : 층화 인자(전이부위, 도세탁셀 치료이력), HRR 유전자, 베이스라인 특성(ECOG, 연령, 지역, 인종, PSA 등)에 대한 하위분석 결과 전반적으로 전체 분석 결과와 일치하였음.

#### • 2차 평가변수 (HR, 95% CI)

- (PFS2) 무작위 배정 시점부터 치료 중단 후 다음 항암 요법 중 2번째 질병 진행 또는 사망까지의 기간 : HR 0.71(0.54, 0.94),  $p=0.0189$

- (TFST) 무작위 배정 시점부터 치료 중단 후 첫 후속 항암요법 시작일 또는 사망까지의 기간 : HR 0.76(0.63, 0.90) p=0.0032
- (TTPP) 무작위 배정 시점부터 통증 진행(BPI-SF 가장 심한 통증 또는 AQA 점수)까지의 기간 : HR 1.04(0.73, 1.50), p=0.7996
- (아편 진통제 사용까지의 기간) HR 1.13(0.76, 1.69), p=0.4908
- (SSRE까지의 기간) 증상이 있는 뼈 관련 사건 발생까지의 기간 : HR 0.76(0.50, 1.16), p=0.2126
- (HRR 유전자 돌연변이) 선정기준에 별도의 생체표지자는 선별되지 않았으므로 후향적 검사를 통해 HRR mutation 분류 실시
  - 검사방법 : ctDNA 검사/종양세포 조직검사 (FoundationOne Liquid CDx),
  - 생식세포 혈액검사(Myriad myRisk®; ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D)

#### ● 탐색적 평가

- EFR 분석집단 321명(올라파립군 161명, 위약군 160명) 대상, ORR, DCR, DoR, TtR 평가
- PSA 반응 : 베이스라인 대비 2회 연속 측정 시 50% 이상 PSA 수치 감소된 비율 올라파립군 79.3%, 위약군 69.2%
- PSA 진행까지 소요기간 : 중앙값 올라파립군 24.2개월 vs 위약군 12.0개월, HR 0.57(0.47, 0.69)
- 중단 후 다음 항암요법 : 올라파립군 157명(39.3%) vs 위약 198명(49.9%)

#### ● PK

- (올라파립) 올라파립+아비라테론 병용 시 올라파립에 대한 Cmaxss, AUCss, Cminss 평가 결과 study 8 연구와 일치하였고, 다른 3상 임상시험에서 올라파립 단독 요법 항정상태 노출도와 유사하였음.
- (아비라테론) 올라파립군, 위약군의 아비라테론 항정상태 PK 평가 결과, Cmaxss, AUC<sub>0-8</sub>는 두 군간 유사하였음. 활성대사체(텔타 4-아비라테론)의 항정상태 노출(Cmaxss, AUCss, Cminss)은 올라파립군에서 경미하게 더 낮았으나 개체 간 변동성이 크고 절대적인 노출량 자체가 낮아 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 간주되었음.

#### ● 안전성

- (노출수준) DCO2 기준 올라파립/위약의 노출기간 중앙값 : 올라파립군 18.8개월 vs 위약군 15.7개월  
 DCO2 기준 아비라테론의 노출기간 중앙값 : 올라파립군 20.4개월 vs 위약군 15.7개월  
 투여중단 비율 : 올라파립 51.3% vs 위약 32.1% / 아비라테론 37.9%(올라파립군) vs 26.5%(위약군)  
 아비라테론 용량 감소 비율 : 올라파립군 3.8% vs 위약군 4.8%  
 시간 경과에 따른 누적 노출 : 위약군 대비 올라파립군에서 18개월, 24개월, 36개월 시점에 투여를 유지한 비율이 높았음.
- (이상반응) 올라파립군에서 보고된 가장 빈번한 AE는 빈혈(47.5%), 오심(29.6%), 피로(28.1%)였고 위약군에서는 피로(19.7%), 요통(19.2%), 관절통(18.9%)이었음. 대부분 올라파립 및 아비라테론의 알려진 ADR 프로파일과 일치하거나 기저질환에 의한 것으로 판단되었음.  
 약물과 인과관계가 있는 AE는 올라파립군 77.1%로 위약군 55.8% 대비 높았고 3등급 이상의 AE 또한 올라파립군 24.6%, 위약군 9.6%였음. 올라파립군의 주요 약물 관련 AE는 빈혈, 오심, 피로였으며 3등급 이상의 AE로는 빈혈, 림프구 감소, 폐색전증이었음. 위약군(1.8%) 대비 올라파립군(7.0%)에서 높게 관찰된 폐색전증은 올라파립의 ADR로 추가되었음.

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

#### ● 전이성 거세저항성 전립선암 환자 대상 아비라테론과의 병용요법 2상 연구

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
[Study 8] 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 아비라테론 치료에 추가로 투여될 때 올라파립의 유효성, 안전성 및 내약성을 위약과 비교하는 2상 임상시험							
2상	D081DC00008	안전성, 내약성, 유효성	무작위 이중눈가림 위약대조 다기관	아비라테론 치료가 적합한 mCRPC 환자  -Part A: 16명 -Part B: 142명 중복 등록 x	<Part A> ·코호트1(n=3) : 올라파립 200mg BID ·코호트2(n=13) : 올라파립 300mg BID +아비라테론 1000mg QD +프레드니손/프레드니솔론 5mg BID  <Part B> -올라파립 300mg BID -위약 BID +아비라테론 1000mg QD +프레드니손/프레드니솔론 5mg BID	-Part A: PK -Part B : rPFS(1차), OS, PFS2, TFST, TSST, ORR, DoR 등	<Part A_PK> - 환자 수가 적고 변동성이 높은 한계가 있으나 올라파립, 아비라테론(모체 및 활성대사체) 각각의 노출도에서 병용투여로 인한 영향은 관찰되지 않았음.  <Part B> - 인구학적 특성 : 백인 94.4%, 연령 중앙값 69세, PSA 중앙값 올라파립군 86.20ug/L 및 위약군 46.82ug/L, AJCC 병기 IV 올라파립군 50.7% 및 위약군 38.0%, 최초 진단 후 유병기간 올라파립군 62.1개월 및 위약군 48.1개월 - 노출기간 중앙값 : 올라파립군



단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
							13.7개월 vs 위약군 10.4개월 - AEs로 인한 투여 일시중지 : 올라파립군 33.8% vs 위약군 11.3% - rPFS : HR 0.651(단측 p=0.017), 중앙값 올라파립군 13.8개월 vs 위약군 8.2개월로 5.6개월 연장 - OS : 중앙값 올라파립군 22.7개월 vs 위약군 20.9개월, HR 0.911 (0.600, 1.384 단측 p=0.331). - PFS2 : HR 0.788(단측 p=0.140), 중앙값 올라파립군 23.3개월 vs 위약군 18.5개월 - TFST : HR 0.781 - TSST : HR 0.809 - ORR : 올라파립군 27.3% vs 위약군 31.6% (OR 0.813), 12주 이상 SD 올라파립군 48.5% vs 위약군 21.1% - DoR : 중앙값 올라파립군 17.8개월 vs 위약군 12.1개월

#### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- BRCam 유방암 환자 대상 올라파립 단독 투여군이 포함된 VIOLETTE 2상 연구

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
[VIOLETTE] 상동 재조합 복구(HRR) 관련 유전자(BRCA1/2 포함)의 변화에 의해 증화된 전이성 삼중 음성 유방암 환자의 치료에서 올라파립 단독 요법과 비교하여 올라파립과 병용하는 DNA 손상 복구 표적 제제의 안전성 및 유효성 평가 임상시험							
2상	D5336C00001	올라파립 단독군 대비 ATR 억제제 병용 또는 WEE1 억제제 병용의 안전성 유효성 평가	공개 무작위	전이성 또는 난치성 국소병변이 있는 TNBC 환자 -안트라사이클린 및/또는 탁산 요법을 포함하여 최대 2가지 이전 선행보조 또는 보조 또는 전이 치료이력(백금 포함)	-올라파립 300mg BID ± 세탈라셀티프 160mg OD  -올라파립 300mg BID + 아다보셀티프 150mg BID (해당 군은 혈액학적 독성으로 2019.4. 종결)	-1차: PFS -2차: ORR, DoR, OS 등	- HRR 유형별 집단 : BRCAm, non-BRCAm + HRRm, non-HRRm - 분석집단 : 올라파립 단독군의 tBRCAm 환자 43명 중 중앙반응 평가가 가능한 39명 및 FMI에 의한 tBRCAm으로 확인된 36명 중 중앙반응 평가가 가능한 33명 - ORR 48.7%(tBRCAm) / 48.5%(FMI) - PFS 중앙값 7.3개월(tBRCAm) / 6.1개월(FMI tBRCAm)

#### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음.

#### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음.

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (유방암) OlympiA 연구에서 위약군 대비 올라파립 투여군의 IDFS, DDFS, OS 평가 결과 통계적 및 임상적으로 유의한 개선이 관찰되었음. 1차 평가변수(IDFS)의 하위군 분석은 전체 분석 결과와 일치하였고 Myriad gBRCAm 집단의 IDFS, DDFS, OS 분석 결과도 FAS 결과와 일치하였음.
- (DCO1 2020.3.27.) 기준,
  - ① IDFS : 284건(성숙도 15.5%) 발생 시점, 추적관찰기간 중앙값 2.4-2.5년 기준  
→ HR 0.58 (99.5% CI 0.41-0.82, p=0.0000073)으로 위약 대비 침습적 재발 또는 사망 위험에 대한 유의한 개선

- ② OS : 145건(성숙도 7.9%) 발생 시점, 추적관찰기간 중앙값 2.4-2.5년 기준  
→ HR 0.68 (99% CI 0.44-1.05, p=0.0236)으로 위약 대비 수치상 개선, 통계적 유의성 미도달
- ③ DDFS : 241건 발생 시점  
→ HR 0.57 (99.5% CI 0.39-0.83, p=0.0000257)으로 위약 대비 원위 재발 또는 사망 위험에 대한 유의한 개선
- (DCO2 2021.7.12.) 기준,
  - ① IDFS : 341건(성숙도 18.6%) 발생 시점, 추적관찰기간 중앙값 3.5-3.6년 기준  
→ HR 0.63 (99.5% CI 0.50-0.78)
  - ② OS : 184건(성숙도 10.0%) 발생 시점, 추적관찰기간 중앙값 3.5-3.6년 기준  
→ HR 0.68 (98.5% CI 0.47-0.97, p=0.0091)으로 위약 대비 전체 생존율의 유의한 개선
  - ③ DDFS : 279건 발생 시점  
→ HR 0.61 (95% CI 0.47-0.77)
- (전립선암) DCO1 시점(2021.7.30.)부터 PROpel 연구의 1차 목적을 달성하였음.
  - (1차; rPFS) 올라파립군에서 위약군 대비 rPFS가 통계적/임상적으로 유의하게 개선되었으며(HR 0.66, p<0.0001) 이 효과는 DCO2 시점까지 지속적이었음(HR 0.67, p<0.0001). 카플란마이어 추정 무진행 생존율은 12개월 시점 올라파립군 71.8% vs 위약군 63.4%, 24개월 시점 올라파립군 52.1% vs 위약군 35.0%, 36개월 시점 올라파립군 31.4% vs 위약군 26.6%이었음. BICR 평가 및 민감도 분석, 하위군 분석 결과도 전체 분석 결과와 일치하였음.
  - (주요 2차; OS) 중간 OS는 40.1%의 성숙도, 27개월의 추적관찰기간에 따라 평가되었으며 사건 발생률은 올라파립군 37.1%, 위약군 43.1%로 HR 0.83(95% CI 0.66-1.03, p=0.1126)이었음. 두 군 모두 중앙값에 도달하지 않았고 카플란마이어 곡선은 22개월 시점부터 군간 분리되었으며 24개월, 36개월 시점에 올라파립군의 생존율이 위약군보다 높았음. 중간 OS 분석 결과 통계적 유의성은 확인되지 않았음.
  - (기타) TFST, PFS2에 대한 올라파립군의 명목상 유의하고 임상적으로 의미있는 개선, SSRE 소요기간에 대한 수치적 개선, PRO 결과(HRQoL) 및 BPI-SF의 전반적인 유사성이 관찰되었음.

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (유방암) OlympiA 연구에서 올라파립 투여기간은 최대 12개월이었고 안전성은 기존 올라파립의 확립된 프로파일과 일치하였음. 올라파립의 규명된 ADR은 빈혈, 호중구감소, 혈소판감소, 림프구감소, 백혈구감소, 피로 및 무력증, 오심 및 구토, 설사, 구내염, 소화불량, 상복부 통증, 식욕 감소, 혈중 크레아티닌 증가, 평균 적혈구 용적 증가, 두통, 어지러움, 미각이상, 과민증, 피부염, 발진, 기침 및 호흡곤란이었으며 OlympiA 연구에서 이러한 약물이상반응은 대개 경증 또는 중등증이었음. 또한 이전 화학요법 치료이력이 있는 유방암 환자의 보조요법으로서 12개월 내로 제한되는 투여는 MDS/AML 위험이 높지 않았음. 혈액학적 독성으로 가장 흔한 AEs는 빈혈이었고 대개 투여 초기에 발생하여 투여 중단 비율은 1.8%였고 용량 감량 또는 지지요법을 통해 관리되었음.
- (전립선암) 전반적으로 올라파립/위약의 투여중단 또는 용량조절을 야기한 AE 발생률은 올라파립군에서 높았음. 올라파립군에서 관찰된 가장 흔한 AE는 빈혈, 오심, 피로였으며 기존 올라파립 및 아비라테론의 알려진 ADR 또는 기저질환에 의한 특성과 일치하였음. 3등급 이상의 AEs는 올라파립군의 빈혈, 폐색전증과 위약군의 고혈압, 빈혈이 관찰되었고 각각 올라파립 및 아비라테론의 ADR과 일치함. SAE는 올라파립군에서 38.7%(○빈혈 5.8%), 위약군에서 29.5% 발생하였고 특별관심 이상사례로서 MDS/AML은 올라파립군의 1명에서 관찰되었으며 폐렴은 올라파립군 7명, 위약군 3명에서 각각 보고되었음. 알려진 프로파일을 고려할 때 병용에 따른 새로운 안전성 문제는 보고되지 않았음.

#### 6.5.9. 유익성-위해성 평가

- (유방암) 수술, 방사선치료, 선행/보조 화학요법 후 육안 소견상 질병이 없는 고위험 조기 유방암 환

자의 경우 절제 불가능한 미세전이 질병 가능성과 향후 재발 위험이 상당하며 재발 시 전이성 유방암으로 이환되어 예후가 불량함. 추가적인 보조요법을 통해 질병 재발 예방 시 장기적인 생존을 개선할 수 있음.

- 이전까지 PARP 억제제를 이용한 표적요법은 전이성 질환인 경우로 한정되어 있으므로 OlympiA 연구에서 무질병 상태를 유지하는 목적의 올라파립의 유익성을 평가하였고, OlympiA 연구 결과 올라파립의 확립된 안전성·내약성 프로파일 내에서 IDFS 및 DDFS, OS의 통계적으로 유의한 치료 이익을 입증하였음.
- **(전립선암)** mCRPC는 완치가 불가능하고 최종적으로는 질병이 진행되는 질환으로 NHA로 조기 치료 시 PFS는 약 16~18개월로 알려져 있음. NHA 1차 치료 이후 질병 진행 시 선택가능한 치료 옵션은 또다른 NHA 또는 탁산(도세탁셀 또는 카바지탁셀)이지만 임상적 유익성은 확립되어 있지 않음. 이에 따라 1차 요법의 치료기간을 연장시키며 질병진행을 지연시키는 목적으로 전임상에서 생체표지자 비의존적인 활성을 보여준 PARP 억제제와 NHA의 병용에 대한 연구가 수행되었음.
- 올라파립과 아비라테론 병용에 따라 관찰된 rPFS 중앙값(시험자 평가 25.0개월, BICR 평가 27.6개월)은 아비라테론 치료가 적절한 환자(무증상성/경증의 증상성 mCRPC)에서 보고된 값 중 가장 긴 기간이었고, 또한 도세탁셀 요법에서 관찰된 OS 중앙값(TAX327 연구 18.9개월, CALGB 90401 연구 21.5개월)을 초과한 기간이었음. PROpel 임상의 위약군 rPFS는 약 16.5개월로 기존 아비라테론 단독 요법의 알려진 rPFS(COU-302-AA 연구, 16.5개월)와 일치하였음. Study 8 연구에서도 올라파립군은 위약군 대비 rPFS 중앙값의 5.6개월 개선이 관찰되었으며 대상자가 이전 치료이력이 있는 mCRPC 환자임을 고려할 때 병용요법의 유익성이 시사되었음. Study 8 연구의 2차 평가변수(PFS2, TFST, TSST, OS) 또한 수치적 개선으로 이를 뒷받침하였음. 또한 아비라테론 병용 시 이전에 단일요법으로 사용되었던 올라파립의 안전성 프로파일과 대체로 일치하였으며 통상적인 처치(용량조절, 일시중단, 모니터링 등)로 관리가 가능하였음.

## 6.6. 가교자료

- 해당없음.

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **(유방암)** OlympiA 연구에서 고위험 조기 유방암 환자의 예후 개선을 위한 보조요법으로써 최대 12개월 동안 투여하였을 때 안전성·내약성 우려가 적고 위약 대비 올라파립 투여군의 IDFS, DDFS, OS 평가 결과 일관적인 개선 효과가 확인되었음.
- (임상시험 대상자) 현지 시험기관 및 중앙 실험실(Myriad)의 평가를 통해 gBRCAm 상태를 확보하였음. 참고로 중국에서 등록된 환자의 경우 검체 이송이 어려워 Myriad gBRCAm 분석집단에 포함되지 않아 FAS군과 환자 수 차이가 발생하였음. OlympiA 임상시험 대상자는 안트라사이클린, 탁산을 포함한 선행보조요법 및 보조요법을 받았던 이력이 있고 수술을 받았던 gBRCAm HER-2 음성 유방암 환자로서 ER 및/또는 PgR 양성이면서 HER-2 음성이거나 삼중 음성(TNBC)인 경우이며, 재발 위험이 높고 미충족 의료수요가 높은 '고위험'이어야 함. TNBC가 아닌 호르몬 수용체 양성인 환자는 내분비요법 대상이므로 임상에서 각 지역의 승인된 내분비요법을 병행하였으며, 신청 용법용량에 해당 내용은 기술되어 있음. 핵심 임상시험에서 BRCA 변이검사는 배선(g) 검사로 제한되었으므로 국내 허가사항 또한 이를 반영하였음.
- (대조약) 안트라사이클린, 탁산 또는 두 가지 모두로 구성된 선행보조/보조요법을 최소 6주기 이상 완료한 gBRCAm HER-2 음성 유방암 환자에서 이용 가능한 약물은 ER 및/또는 PgR 양성인 환자에서 내분비요법만이 유일하였으므로 보조요법으로 올라파립의 유효성을 평가하기 위한 연구 목적을 고려할 때 위약대조 설정은 적절한 것으로 간주됨. 선행/보조 화학요법 완료 후 보조치료 환경에서 최근

미국에서 승인된 치료방안은 TNBC 환자 대상 카페시타빈 또는 팜브롤리주맙(선행화학요법부터 병용 후 지속투여)이 있으며 호르몬 수용체 양성 환자는 보조 내분비요법이 일반적임.

OlympiA 개시 이후 TNBC 환자에 대한 보조 카페시타빈 투여를 평가하는 CREATE-X 연구 결과(Masuda et al 2017) 및 KEYNOTE 522 연구에서 선행화학요법으로서 팜브롤리주맙의 pCR 및 PFS 개선이 보고되었음(Schmid et al 2021). OlympiA 모집이 완료된 후 입수된 결과로서 아시아에서만 실시된 임상(CREATE-X) 또는 선행 환경에서 시작하는(KEYNOTE 522) 한계로 인해 OlympiA 연구 설계는 위약대조를 유지하였으며 타당함.

- **(전립선암)** 아비라테론과의 병용투여 시 올라파립 용법용량(300mg BID) 타당성은 study 8 연구에서 평가되었음. 올라파립 200mg BID 또는 300mg BID로 아비라테론 1000mg QD와 병용 시 모든 용량에서 DLT가 발생하지 않아 PROpel 임상 용량은 300mg BID로 선정되었음. 올라파립 300mg BID는 study 8 및 PROpel 연구 모두에서 허용 가능한 내약성 프로파일이 관찰되었고 올라파립과 아비라테론 간 DDI의 증거가 없었으며 각 성분의 PK에 영향을 미치지 않았음.
- (대조군) mCRPC 환자 대상 NHA 아비라테론 단독요법은 COU-302-AA 연구에서 위약(+프레드니솔론) 군 대비 rPFS 중앙값 8.2개월 개선(Ryan et al 2013) 및 OS 중앙값 4.4개월 개선(Ryan et al 2015) 결과에 근거하여 1차 요법으로 인정되었음. PROpel 임상은 현행 아비라테론 허가사항에 따라 아비라테론 치료가 적절한 환자를 대상으로 올라파립 병용의 이점을 평가하고자 하였음.
- (유효성) PROpel 임상의 1차 목적인 병용요법의 rPFS 개선은 DCO2 기준 HR 0.67( $p < 0.0001$ )로 충족되었음. 이는 추적관찰 중앙값 올라파립군 18.5개월, 위약군 14.2개월에 관찰된 rPFS 중앙값 8.6개월 개선에 해당하며 K-M 추정 rPFS 플롯 또한 초기부터 분리되어 병용요법의 이점이 확인되었음. PROpel 임상이 HRR 변이 상태를 선정기준에 포함하지 않고 후향적인 층화인자로서 활용하였음을 고려하여 HRR 변이 상태에 대한 하위분석을 실시하였으며 결과적으로 HRR 유전자 변이상태, 도세탁셀 치료이력 등의 층화인자와 베이스라인 특성을 기반으로 분석한 하위군 결과 또한 전체 분석 결과와 일치하였으며 특히 HRR 유전자 변이상태와 관계없이 모두 위약군 대비 최소 5개월의 rPFS 개선이 확인되었음. BICR 평가에 따른 rPFS 중앙값 차이는 11.1개월, HR 0.62( $p < 0.0001$ )로 시험자 평가 결과와 일치하였고 평가 일정, 탈락 및 중도절단 등에 따른 비뮴립을 보정한 민감도 분석 결과 또한 일정한 결과를 나타내어 rPFS 개선 결과의 완전성을 확인하였음. 주요 2차 평가변수인 OS는 DCO2 시점 추적관찰 중앙값 27개월에 성숙도 40.1%(환자 196명 중 319건) 기준으로 HR 점추정치 0.83(95% CI 0.66-1.03,  $p = 0.1126$ )이었음. 두 군 모두 OS 중앙값은 도달하지 못하였고 통계적 유의성은 확인되지 않아 DCO3 최종 분석에서 검정될 예정임.
- (안전성) 전반적인 노출기간은 위약군 대비 올라파립군이 높았으므로(약 1.2배) 올라파립 병용으로 인하여 기존 아비라테론 단독투여 치료일정에 대한 훼손이 없음을 시사함. PROpel 임상에서 보고된 이상사례는 올라파립 및 아비라테론의 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA, 유럽 EMA 품목허가

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출함

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	(변경)허가일	2023.02.23.
제품명	린과자정 100, 150밀리그램 (올라파립)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V5.0
주성분 및 함량	1정(414mg)중 올라파립 100.0mg 1정(618mg)중 올라파립 150.0mg		
효능·효과 (추가)	<p><b>난소암</b> <b>단독요법</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법</li> </ul> <p><b>베바시주맙 병용요법</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1차 백금 기반 항암화학요법과 베바시주맙 병용투여 요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 상동재조합결핍(HRD) 양성(BRCA변이 또는 유전체 불안정성으로 정의)인 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 병용 유지 요법</li> </ul> <p><b>유방암</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 이전에 수술 전 보조요법 또는 수술 후 보조요법 조건에서 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 고위험 조기 유방암 성인 환자의 수술 후 보조요법</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b>췌장암</b></p> <p>1차 백금 기반 항암화학요법을 최소 16주간 받은 후 진행하지 않은 gBRCA 변이 전이성 췌장암 성인 환자의 유지 요법</p> <p><b>전립선암</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 이전에 새로운 호르몬 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 성인 환자의 치료</li> <li>• 아비라테론 및 프레드니솔론과의 병용요법 : 전이성 거세 저항성 전립선암 진단 후 항암화학요법 치료경험이 없는 성인 환자의 치료</li> </ul>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
·골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부분서 ·환자용 설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
·새로운 원발성 악성종양 ·캡슐과 정제의 이중 사용 가능성과 관련된 투약 오류로 인한 과량투여 또는 과소투여 가능성 ·배태자 생존 및 이상 발달에 미치는 영향	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부분서 ·환자용 설명서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
-	-	-

끝.