



令癌莎膜衣錠150毫克

Lynparza Film-coated Tablets 150mg

衛部藥輸字 第 027446 號

須由醫師處方使用

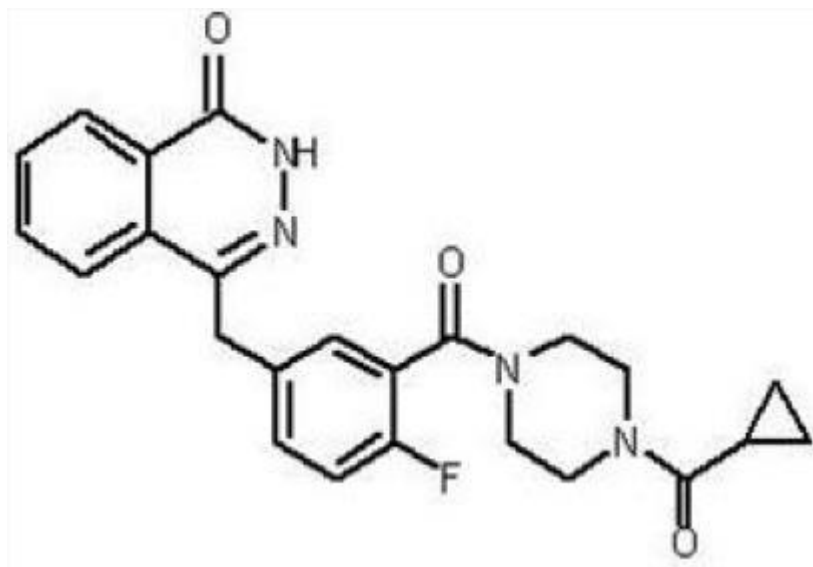
版本日期 2026-03-09

1 性狀

1.1 有效成分及含量

olaparib 是哺乳動物聚腺嘌呤二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 的抑制劑。

化學名為 4-[(3-{[4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)-one，其化學結構如下：



olaparib 的分子式為 $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ ，且相對分子質量為 434.46。

olaparib 是結晶固體，非對掌性，且在生理 pH 值範圍內具低溶解度，不隨 pH 值變化。

口服 Lynparza 錠劑含有 100 mg 或 150 mg olaparib。

1.2 賦形劑

錠劑核心中的非活性成分為共聚維酮 (Copovidone)、甘露醇、膠狀二氧化矽硬脂酸反丁烯二酸鈉。錠劑外膜的成分為羥丙甲纖維素、聚乙二醇 400、二氧化鈦、氧化鐵黃及四氧化三鐵 (僅限 150 mg 錠劑)。

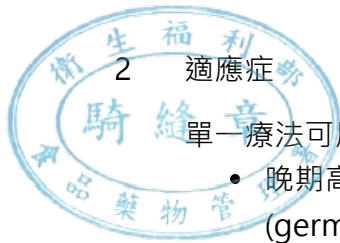
1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

150 mg：綠色至灰綠色、橢圓形、雙凸面，一面壓印「OP150」字樣，反面空白。

100 mg：黃色至暗黃色、橢圓形、雙凸面，一面壓印「OP100」字樣，反面空白。



單一療法可用於：

- 晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌，且具遺傳性或體細胞BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2)致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人作為維持治療。
- 對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成人病人，作為維持治療。

併用 bevacizumab 可用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療合併bevacizumab有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，做為維持治療。且其癌症帶有下列任一定義的DNA同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)：

- 致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或
- 基因體不穩定(genomic instability)。

適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性BRCA1/2 (germline BRCA1/2)突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。

單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具遺傳性

BRCA1/2(germline BRCA1/2)致病性或疑似致病性突變的 HER2 (-) 轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。

單一療法之維持治療，可用於遺傳性 BRCA 突變且經第一線含鉑化療至少 16 週後疾病未惡化之轉移性胰腺癌成年病人。

單一療法用於去勢療法無效的轉移性攝護腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)，且具BRCA1/2 (遺傳性及/或體細胞)致病性或疑似致病性突變、先前曾接受新荷爾蒙藥物(novel hormonal agents)治療後惡化之成人病人。

併用abiraterone及prednisone或prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌且尚未需要使用化學治療的成人病人。

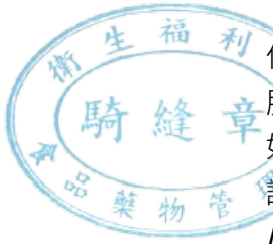
與 durvalumab 併用，可作為 durvalumab 合併含鉑化療的第一線治療後，其病情未惡化之原發性晚期或復發性子宮內膜癌之錯配修復功能正常 (Mismatch Repair Proficient, pMMR) 的成人病人維持治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

建議劑量

Lynparza 單一療法、併用其他藥品的建議劑量為 300 mg (應使用兩粒 150 mg 錠劑)，每日口服兩次，隨餐或空腹服用，每日總劑量 600 mg。100 mg 錠劑僅用於降



低劑量時使用。[不應將 100 mg 錠劑湊成 300 mg 劑量服用，因目前尚無資料支持此服用方式；應服用兩粒 150 mg 錠劑]

如果病人錯過一劑 Lynparza，請指示病人於下次服藥時間服用下一劑。

請完整吞服整粒錠劑，不可咀嚼、壓碎、溶解或剝半。

BRCA 突變晚期卵巢癌之第一線單一維持治療

持續治療直到疾病惡化、或出現無法耐受毒性、或完成 2 年的治療為止。接受維持治療兩年後出現完全反應 (無放射影像疾病證據) 的病人應停止治療。接受維持治療 2 年後仍有疾病證據，且經醫療人員判斷持續治療可能提供後續效益的病人，可接受治療超過 2 年。

併用 Bevacizumab 做為 HRD 陽性晚期卵巢癌之第一線維持治療

持續 Lynparza 治療直到疾病惡化、無法耐受毒性或完成 2 年的治療為止。治療 2 年後達到完全反應 (無放射影像疾病證據) 的病人應停止治療。若治療 2 年後仍有疾病證據，經主治醫護人員認定持續 Lynparza 治療可能具有進一步效益的病人，可接受治療超過 2 年。

與 Lynparza 併用時，bevacizumab 的建議劑量為每三週 15 毫克/公斤。

bevacizumab 應持續治療 15 個月，包括併用化療期間，以及維持治療期間。

bevacizumab 併用 Lynparza 時，詳細說明請參見 bevacizumab 處方資料。

遺傳性 BRCA 突變 HER2 陰性高復發風險早期乳癌的術後輔助治療

持續 Lynparza 治療直到疾病惡化、無法耐受毒性或完成 1 年的治療為止。荷爾蒙受體陽性乳癌病人應依當地指引，繼續併用內分泌療法。

復發性卵巢癌、HER2 陰性轉移性乳癌、轉移性胰腺癌、單一療法用於 BRCA1/2 基因突變、去勢治療無效之轉移性攝護腺癌以及併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone 用於轉移性去勢療法抗性攝護腺癌

持續治療直到疾病惡化，或無法耐受毒性為止：

- 復發性卵巢癌之維持治療
- 遺傳性 BRCA 突變 HER2 陰性轉移性乳癌
- 遺傳性 BRCA 突變轉移性胰腺癌的維持治療
- 單一療法用於 BRCA1/2 基因突變、去勢治療無效之轉移性攝護腺癌
- 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone 用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌

接受 Lynparza 治療的 mCRPC 病人應合併接受促性腺激素釋放激素 (GnRH) 類似物治療，或者應該進行雙側睪丸切除術。

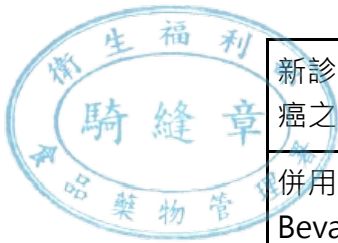
BRCA 及其他基因突變的檢測

應交由經驗豐富、具有認證的實驗室來判定病人的基因突變狀態。

依據適應症、生物標記及檢體形態是否存在致病性或疑似致病性的 BRCA 基因突變或基因體不穩定，篩選接受 Lynparza 治療的病人 (表 1)。

表 1：用於篩選病人的生物標記檢測

適應症	生物標記	檢體型態	
		腫瘤細胞	遺傳性細胞



新診斷為晚期卵巢癌之單一維持治療	BRCA1m, BRCA2m	V	V
併用 Bevacizumab 做為 HRD 陽性晚期卵巢癌之第一線維持治療	BRCA1m, BRCA2m and/or genomic instability	V	
遺傳性 BRCA 突變 HER2 陰性高復發風險早期乳癌的術後輔助治療	gBRCA1m, gBRCA2m		V
遺傳性BRCA突變復發性卵巢癌、HER2 陰性轉移性乳癌以及轉移性胰腺癌	gBRCA1m, gBRCA2m		V
單一療法用於BRCA突變且去勢療法無效的轉移性攝護腺癌*	BRCA1m, BRCA2m,	V	V
併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌	無須生物標記檢測		

* 如果測試失敗或組織樣本無法使用/不足，或者遺傳性細胞測試陰性，請考慮使用其他檢測。

新診斷為晚期卵巢癌之單一維持治療

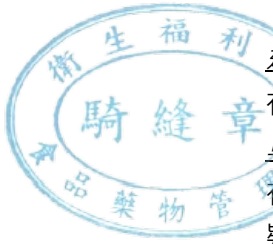
在開始Lynparza治療之前，病人須經確認帶有遺傳性或體細胞BRCA基因突變 (無論是藉由遺傳性BRCA突變檢測或腫瘤組織BRCA突變檢測鑑定)。

併用 Bevacizumab 做為 HRD 陽性晚期卵巢癌之第一線維持治療

病人須對第一線含鉑化療合併bevacizumab有完全反應或部分反應。且其癌症帶有DNA同源修復系統缺失 (HRD)陽性狀態係依據致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或基因體不穩定。

遺傳性BRCA 突變 HER2 陰性高復發風險早期乳癌的術後輔助治療

在開始 Lynparza 治療前，病人須經確認帶有遺傳性 BRCA 突變 (以遺傳性細胞檢測確認)。



遺傳性BRCA突變復發性卵巢癌、HER2 陰性轉移性乳癌以及轉移性胰腺癌

在開始 Lynparza 治療前，病人須經檢測確認帶有遺傳性BRCA基因突變。

單一療法用於HRR 基因突變且去勢療法無效的轉移性攝護腺癌

在開始 Lynparza 治療前，病人須經遺傳性或體細胞檢測確認帶有BRCA1/2致病性或疑似致病性突變。

併用 durvalumab 作為晚期或復發性子宮內膜癌的第一線維持治療

建議繼續治療直到既有疾病惡化或發生無法耐受的毒性。Lynparza 併用 durvalumab 時的建議劑量，請參見 durvalumab 仿單資訊。

不良反應之劑量調整

為了控制不良反應，請考慮中斷治療或降低劑量。

建議將劑量降低為 250 mg (一粒 150 mg 錠劑和一粒 100 mg 錠劑)，每日兩次，每日總劑量 500 mg。

如果需要繼續降低劑量，則降低至 200 mg (兩粒 100 mg 錠劑)，每日兩次，每日總劑量 400 mg。

併用 CYP3A 抑制劑之劑量調整

避免併用強效或中效 CYP3A 抑制劑，請考慮使用對 CYP3A 抑制作用較弱的其他藥物。如果必須併用強效 CYP3A 抑制劑，則須將 Lynparza 劑量減少至 100 mg (一粒 100 mg 錠劑)，每日兩次 (相當於每日總劑量 200 mg)。如果必須併用中效 CYP3A 抑制劑，則須將 Lynparza 劑量減少至 150 mg (一粒 150 mg 錠劑)，每日兩次 (相當於每日總劑量 300 mg) [請參見交互作用 (7) 及藥物動力學特性 (11)]。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全病人之劑量調整

輕度腎功能不全病人 (依 Cockcroft-Gault 公式計算 CLcr 51-80 mL/min) 不需要調整 Lynparza 劑量。對於中度腎功能不全病人 (CLcr 31-50 mL/min)，建議將劑量減少至 200 mg (兩粒 100 mg 錠劑)，每日兩次，每日總劑量 400 mg。尚未評估過 Lynparza 用於重度腎功能不全或末期腎病病人 (CLcr ≤30 mL/min) 的藥物動力學 [請參見特殊族群注意事項 (6.7) 及藥物動力學特性 (11)]。

4 禁忌

無禁忌症。

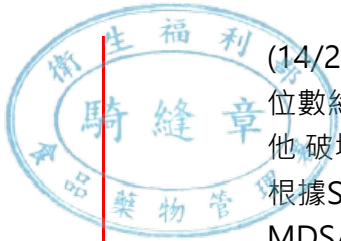
5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病(MDS/AML)

接受 Lynparza治療的病人曾發生骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病 (MDS/AML) 包含部分致死案例。

在臨床研究中，在2219 名帶有各種BRCA突變、gBRCA突變、HRR 基因突變或 HRD 陽性癌症的病人中，依照核准的適應症接受Lynparza作為單一治療或合併治療，MDS/ AML 的累積發生率約為1.2% (26/2219) [見副作用/不良反應 (8)]。其中54%



(14/26) 的結果是致死案例。發生 MDS/AML 的病人使用 Lynparza 治療的持續時間中位數約為 2 年 (範圍：< 6 個月至 > 4 年)。所有病人之前都接受過含鉑藥物及/或其他破壞 DNA 藥物 (包括放射治療) 的治療。

根據 SOLO1 試驗最新分析，新診斷為晚期 BRCAm 卵巢癌接受 Lynparza 治療的病人 MDS/AML 的發生率為 1.9% (5/260)，而接受安慰劑治療的病人為 0.8% (1/130)。在 PAOLA-1 試驗中，新診斷為 HRD 陽性的晚期卵巢癌接受 Lynparza 治療的病人 MDS/AML 的發生率為 1.6% (4/255)，對照組為 2.3% (3/131)。

在 SOLO2 試驗中，具有 BRCAm 且對含鉑藥物敏感的復發卵巢癌病人接受 Lynparza 治療 MDS/AML 的發生率為 8% (15/195)，而接受安慰劑的病人為 4% (4/99)。在診斷 MDS/AML 之前，Lynparza 治療的持續時間為 0.6 年至 4.5 年。

病人先前化療導致的血液學毒性尚未復原 ($\leq$ 第 1 級) 之前，請勿開始 Lynparza 治療。在治療前檢測基期全血球計數，檢查是否發生血球減少，其後每個月監測血球計數以監測治療期間是否發生具臨床意義的變化。對於延長的血液學毒性，請中斷使用 Lynparza 並每週監測血球計數直到復原為止。如果 4 週後病人無法復原至第 1 級以下，請將病人轉介到血液科醫師做進一步診察，包括骨髓分析及抽血進行細胞遺傳學檢驗。如果確診為 MDS/AML，則應停用 Lynparza。

靜脈血栓栓塞事件

靜脈血栓栓塞事件包括肺栓塞，曾發生在接受 Lynparza 治療的病人身上且沒有一致的臨床樣態。與其他已核准 Lynparza 的適應症相比，在接受 Lynparza 併用雄激素阻斷療法 (ADT) 的轉移性去勢抗性攝護腺癌病人中觀察到有較高的靜脈血栓栓塞事件發生率 (見副作用/不良反應 (8))。監測病人的靜脈血栓形成和肺栓塞的臨床表徵和症狀，並給予適當的臨床處置。

非感染性肺炎 (Pneumonitis)

接受 Lynparza 治療的病人中，有病人發生非感染性肺炎，並有致命病例。如果病人出現新的呼吸症狀或症狀惡化，例如呼吸困難、咳嗽和發燒，或是發生胸腔放射影像異常，請中斷 Lynparza 治療並立即評估症狀來源。如果確診為非感染性肺炎，則應停用 Lynparza 治療，並適當治療病人。

藥物性肝損傷 (DILI)

在上市後報告中，有病人使用 Lynparza 後出現藥物性肝損傷 (DILI) 的罕見病例 [請參見副作用/不良反應 (8)]。如果懷疑發生 DILI，應中斷治療。如果確認發生 DILI，應停止治療。

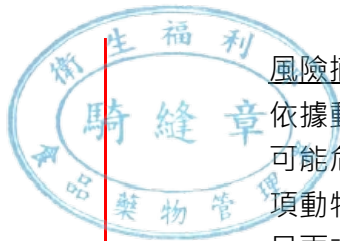
胚胎或胎兒毒性

依據 Lynparza 的作用機轉和動物研究中的發現，Lynparza 用於懷孕女性可能會對胎兒造成傷害。在一項動物生殖試驗中，懷孕大鼠於器官形成期間施用 olaparib，且暴藥量在低於人類建議劑量每日兩次 300 mg 之下，發現會導致畸胎及胚胎或胎兒毒性。請告知懷孕女性使用本品對胎兒的可能風險。建議有生育能力的女性，在 Lynparza 治療期間及接受最後一劑 Lynparza 後 6 個月內要使用有效避孕措施 [請參見特殊族群注意事項 (6.1、6.3) 及藥理特性 (10.1)]。

應告知男性病人及其有生育能力的女性伴侶，在 Lynparza 治療期間及接受最後一劑 Lynparza 後 3 個月內，必須使用有效避孕措施 [請參見特殊族群注意事項 (6.1-6.3)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕



風險摘要

依據動物研究的發現和其作用機轉 [請參見藥理特性(10.1)]，孕婦接受 Lynparza 治療可能危害胎兒。目前並無 Lynparza 用於懷孕婦女的資料可說明藥物相關風險。在一項動物生殖試驗中，懷孕大鼠於器官形成期間施用 olaparib，在低於人類建議劑量每日兩次 300 mg 的暴露量下，會導致畸胎及胚胎或胎兒毒性 [請參見試驗資料]。請告知懷孕女性對胎兒的可能危險，以及流產的可能風險。服用 Lynparza 的男性病人，其女性伴侶應避免懷孕。

特定族群發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險不明。在美國一般族群，發生重大先天缺陷的預估背景風險為 2-4%；在臨床確認的懷孕中，發生自發性流產的風險大約是 15-20%。

試驗資料

動物試驗資料

在一項雌性大鼠生育力和早期胚胎發育的試驗中，在交配前 14 天起口服投予 olaparib 直到懷孕第 6 天，15 mg/kg/天 (母體全身性暴露量大約是人類建議劑量暴露量 [AUC_{0-24h}] 的 7%) 的劑量會增加著床後流產。

在一項胚胎及胎兒發育試驗，懷孕大鼠在器官形成期間施用 olaparib 口服劑量 0.05 及 0.5 mg/kg/天 olaparib。0.5 mg/kg/天的劑量 (母體全身性暴露量大約是人類建議劑量暴露量 [AUC_{0-24h}] 的 0.18%) 導致胚胎或胎兒毒性，包括增加著床後流產以及眼睛 (無眼球症、小眼畸形)、脊椎/肋骨 (多餘的肋骨或骨化中心；神經弓、肋骨和胸骨片融合或缺乏)、顱骨 (融合的外枕骨) 及橫膈膜 (疝氣) 的重大畸形。其他異常或變異包括骨化不全或未骨化 (脊椎/胸骨片、肋骨、四肢)，以及其他在脊椎/胸骨片、骨盆帶、肺、胸腺、肝、輸尿管和臍動脈發生的現象。施用 olaparib 0.05 mg/kg/天劑量時，上述有些發生在眼睛、肋骨和輸尿管的現象發生率較低。

6.2 哺乳

風險摘要

尚無資料說明 olaparib 是否會排入人類的乳汁，或是對接受哺乳嬰兒或母乳分泌是否有影響。由於 Lynparza 可能對哺乳嬰兒具有潛在的嚴重不良反應，應告知授乳的女性，服用 Lynparza 期間到最後一劑後 1 個月內，不可哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

驗孕

建議有生育能力的女性在開始服用 Lynparza 之前驗孕。

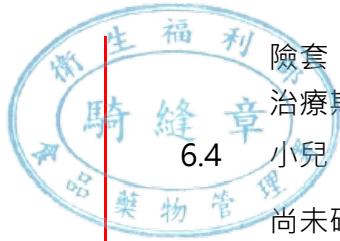
避孕

女性

孕婦接受 Lynparza 治療，可能危害胎兒 [請參見特殊族群注意事項(6.1)]。請告知有生育能力的女性，在 Lynparza 治療期間及接受最後一劑 Lynparza 後 6 個月內要使用有效避孕措施。

男性

目前尚不清楚 olaparib 或其代謝物是否會進入精液。男性病人在治療期間及接受最後一劑 Lynparza 後 3 個月內，與孕婦或有生育能力的女性發生性行為時，必須使用保



6.4

險套。男性病人的女性伴侶如果有生育能力，也必須使用有效避孕措施。男性病人在治療期間及接受最後一劑 Lynparza 後 3 個月內，不應捐贈精子。

小兒

尚未確立 Lynparza 用於兒童病人的安全性及療效。

6.5 老年人

在 Lynparza 臨床試驗中，482 位晚期實體腫瘤病人接受 Lynparza 錠劑 300 mg 每日兩次做為單一療法，其中有 146 位 (21%) 病人的年齡 ≥ 65 歲，包括 29 位 (4%) 年齡 ≥ 75 歲的病人。年老以及年輕的病人在使用 Lynparza 的安全性及效果沒有整體的差異。

6.6 肝功能不全

輕度和中度肝功能不全病人無需調整起始劑量。相較於肝功能正常的病人，觀察到輕度肝功能不全 (依據 Child-Pugh 分類 A) 病人的平均暴露量 (AUC) 增加 15%，中度肝功能不全 (依據 Child-Pugh 分類 B) 病人的 AUC 則增加 8%。並無重度肝功能不全病人的資料 (依據 Child-Pugh 分類 C) [請參見藥物動力學特性 (11)]。

6.7 腎功能不全

輕度腎功能不全病人無需調整起始劑量，但應嚴密監測病人是否發生毒性。相較於腎功能正常 ($CL_{cr} > 80$ mL/min) 的病人，輕度腎功能不全 ($CL_{cr} = 51-80$ mL/min) 病人的平均暴露量 (AUC) 增加 24%。相較於腎功能正常 ($CL_{cr} > 80$ mL/min) 的病人，中度腎功能不全 ($CL_{cr} = 31-50$ mL/min) 病人的平均暴露量 (AUC) 增加 44%。對於中度腎功能不全病人，降低 Lynparza 劑量至 200 mg 每日兩次 [請參見特殊族群用法用量 (3.3)]。目前尚無使用於重度腎功能不全或末期腎病 ($CL_{cr} \leq 30$ mL/min) 病人的資料 [請參見藥物動力學特性 (11)]。

7 交互作用

抗癌藥物

Lynparza 併用其他骨髓抑制抗癌藥物 (包括破壞 DNA 之藥物) 的臨床試驗，顯示會增強並延長骨髓抑制毒性。

可能會增加 olaparib 血漿濃度的藥物

olaparib 主要經由 CYP3A 代謝。併用 itraconazole (一種強效 CYP3A 抑制劑) 的病人 (N=57) 中，olaparib 的 AUC 會增加 170%。一種中效 CYP3A 抑制劑，fluconazole，預測會使 olaparib 的 AUC 增加 121%。

避免併用強效 CYP3A 抑制劑，例如 itraconazole、telithromycin、clarithromycin、ketoconazole、voriconazole、nefazodone、posaconazole、ritonavir、lopinavir/ritonavir、indinavir、saquinavir、nelfinavir、boceprevir 及 telaprevir。避免使用中效 CYP3A 抑制劑，例如 amprenavir、aprepitant、atazanavir、ciprofloxacin、crizotinib、darunavir/ritonavir、diltiazem、erythromycin、fluconazole、fosamprenavir、imatinib 及 verapamil。如果必須併用強效或中效 CYP3A 抑制劑，應降低 Lynparza 的劑量 [請參見用法用量 (3.1)]。

Lynparza 治療期間，避免食用葡萄柚、葡萄柚汁、苦橙和苦橙汁，因為它們是 CYP3A 抑制劑 [請參見用法用量 (3.1) 及藥物動力學特性 (11)]。

可能會降低 olaparib 血漿濃度的藥物

併用 rifampicin (一種強效 CYP3A 誘導劑) 的病人 (N=22) 中，olaparib 的 AUC 會降低 87%。一種中效 CYP3A 誘導劑，efavirenz，預測會使 olaparib 的 AUC 大約降低 60%。避免併用強效 CYP3A 誘導劑，例如 phenytoin、rifampicin、carbamazepine 及金絲桃。避免併用中效 CYP3A4 誘導劑，例如 bosentan、efavirenz、etravirine、modafinil 及 nafcillin。如果必須使用中效 CYP3A 誘導劑，可能會降低 Lynparza 的療效 [請參見藥物動力學特性(11)]。

8 副作用/不良反應

下列不良反應將於本仿單其他章節中說明：

- 骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病 [請參見警語及注意事項(5)]
- 非感染性肺炎 [請參見警語及注意事項(5)]

8.1 臨床重要副作用/不良反應

骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病

在所有適應症的臨床試驗中，正在接受治療的病人及在30天的安全性追蹤期間內均不常發生骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病，在開始olaparib治療後任何時間內包含在長期追蹤整體存活率主動通報的病人也小於1.5%。

對有BRCA 突變且對含鉑藥物敏感，先前已接受至少兩種含鉑化療並接受試驗治療直到疾病惡化的復發性卵巢癌病人(在SOLO2試驗中有45%的病人，接受olaparib治療超過兩年)追蹤五年，骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病(MDS/AML)的發生率在使用olaparib的病人是8%，在使用安慰劑的病人是4%。在olaparib組，16個 MDS/AML個案中有9個是在存活率追蹤期間停止olaparib治療後發生。MDS/AML的發生是在olaparib組整體存活率延長且MDS / AML發作較晚的情況下被觀察到。在對接受含鉑化療後持續進行olaparib維持治療兩年病人的五年追蹤期間，MDS / AML的風險仍<1.5%。

血液學毒性

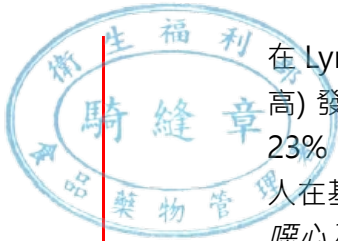
貧血及其他血液學毒性通常為低嚴重度 (CTCAE 第 1 級或第 2 級)，但也有 CTCAE 第 3 級以上事件的報告。貧血是臨床試驗中最常見的 CTCAE ≥ 3 級不良反應，首次發病時間通常在開始治療的 3 個月內。已證實 olaparib 與血紅素減少之間的暴露量 - 反應關係。在 Lynparza 單一療法臨床試驗中，CTCAE ≥ 2 級的基準點後變化 (減少) 發生率為：血紅素 21%，絕對嗜中性白血球 17%、血小板 5%、淋巴球 26%、白血球 19% (所有 % 皆為趨近值)。

Lynparza 併用 durvalumab 時，曾有純紅血球再生不良 (pure red cell aplasia, PRCA) 及/或自體免疫型溶血性貧血 (autoimmune haemolytic anaemia, AIHA) 的案例報告。如果確認為 PRCA 或 AIHA，應停止 Lynparza 及 durvalumab 治療。

基準點平均紅血球容積為低或正常，升高至超過正常值上限的發生率約為 51%。停用藥物後，數值皆回復正常，且並未發現任何臨床結果。

建議進行基準點全血球計數檢測，開始治療的 12 個月內應每個月監測，之後也應定期監測，留意治療期間任何參數是否出現具臨床意義的變化，是否需要暫停或減少劑量及/或後續治療 [請參見用法用量(3.1)及臨床試驗經驗(8.2)]。

其他實驗室檢驗結果



在 Lynparza 單一療法 臨床試驗中，血中肌酸酐 CTCAE ≥ 2 級的基準點後變化 (升高) 發生率約為 11%。來自雙盲安慰劑對照試驗的資料顯示，自基準點增幅中位數達 23% 並維持不變，停用治療後回復至基準值，且未發現明顯的臨床後遺症。90% 的病人在基準點的肌酸酐數值為 CTCAE 第 0 級，10% 在基準點為 CTCAE 第 1 級。

噁心及嘔吐

噁心通常在極早期發生，絕大多數病人在 Lynparza 治療的第一個月內首次發生。嘔吐會在早期發生，絕大多數病人在 Lynparza 治療的兩個月內首次發生。絕大多數病人回報間歇發生噁心和嘔吐。

8.2 臨床試驗經驗

由於每個臨床試驗執行時的情況各異，一個藥品於臨床試驗的副作用發生率不能與另外一個藥品於臨床試驗的副作用發生率直接做比較，且臨床試驗的副作用發生率可能不能反應實際醫療狀況觀察到的發生率。

除非另有說明，警語和注意事項中描述的數據反映了 2901 名病人接受 Lynparza 單一療法匯集起來進行安全性分析：2135 名病人接受每天兩次 300 mg 的錠劑，包括五項隨機對照試驗 (SOLO-1、SOLO-2、OlympiAD、POLO 和 PROfound)，以及 766 名病人接受每天兩次 400 mg 膠囊劑的其他試驗。這些病人中有 56% 接受 Lynparza 超過 6 個月，有 28% 接受 Lynparza 超過一年。除了 2901 名病人外，警語和注意事項中的某些小節包括在 PROpel 試驗中接受 Lynparza 和 abiraterone (n=398) 時觀察到的不良反應。所有患有轉移性去勢抗性前列腺癌的病人亦接受了雄激素阻斷療法 (ADT) 或已接受雙側睪丸切除術。

在 2901 名病人的合併族群中，最常見 ($\geq 10\%$ 的病人) 的不良反應是噁心 (60%)、疲勞 (55%)、貧血 (36%)、嘔吐 (32%)、腹瀉 (24%)、食慾下降 (22%)、頭痛 (16%)、味覺障礙 (15%)、咳嗽 (15%)、嗜中性白血球減少 (14%)、呼吸困難 (14%)、頭暈 (12%)、消化不良 (12%)、白血球減少 (11%)，和血小板減少 (10%)。

BRCA 突變晚期卵巢癌之第一線維持治療

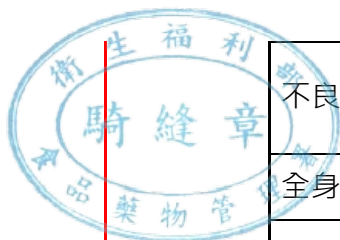
SOLO-1 試驗

在 SOLO-1 試驗中，已探討 Lynparza 在第一線含鉑化療治療後，用於 BRCA 突變晚期卵巢癌病人之維持治療的安全性，這是一項安慰劑對照、雙盲試驗，其中 390 位病人接受 Lynparza 300 mg BID (n=260) 或安慰劑錠劑 (n=130)，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。Lynparza 治療組病人的治療持續時間中位數為 25 個月，安慰劑組病人為 14 個月。

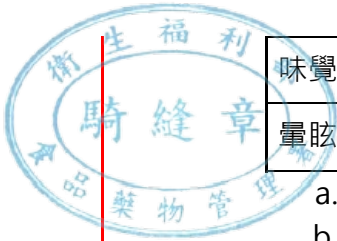
Lynparza 治療組病人中，有 52% 因為任何級別的不良反應而中斷給藥，安慰劑組病人有 17%；Lynparza 治療組病人中，有 28% 因為發生不良反應而降低劑量，安慰劑組病人有 3%。造成中斷 Lynparza 給藥或降低劑量的最常見不良反應是貧血 (23%)、噁心 (14%) 及嘔吐 (10%)。Lynparza 治療組病人中，有 12% 因為發生不良反應而停用藥物，安慰劑組病人有 2%。Lynparza 治療病人中，最常導致停用藥物的特定不良反應為倦怠 (3.1%)、貧血 (2.3%) 及噁心 (2.3%)。

表 2：SOLO-1 試驗中， $\geq 10\%$ Lynparza 和安慰劑治療病人發生的不良反應^a

	Lynparza (n=260)	安慰劑 (n=130)
--	---------------------	----------------



不良反應	所有級別 (%)	級別 3 – 4 (%)	所有級別 (%)	級別 3 – 4 (%)
全身性問題及施用部位症狀				
疲倦 ^b	67	4	42	2
血液及淋巴系統問題				
貧血	38	21	9	2
嗜中性白血球 減少 ^c	17	6	7	3
白血球減少 ^d	13	3	8	0
血小板減少 ^e	11	1	4	2
胃腸道問題				
噁心	77	1	38	0
嘔吐	40	0	15	1
腹部疼痛 ^f	45	2	35	1
腹瀉 ^g	37	3	26	0
消化不良	17	0	12	0
便秘	28	0	19	0
口腔炎 ^h	11	0	2	0
感染及寄生蟲感染				
上呼吸道感染/ 流感/鼻咽炎/ 支氣管炎	28	0	23	0
泌尿道感染 (UTI) ⁱ	13	1	7	0
代謝與營養問題				
食慾減低	20	0	10	0
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常				
呼吸困難 ^j	15	0	6	0
神經系統疾病				



味覺障礙	26	0	4	0
暈眩	20	0	15	1

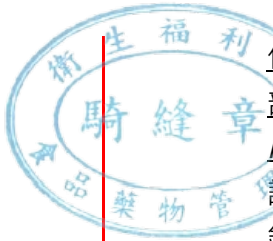
- a. 依美國國家癌症研究院《不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 第 4.0 版分級。
- b. 包括無力、倦怠、嗜睡、不適
- c. 包括嗜中性白血球減少、嗜中性白血球減少合併發燒
- d. 包括白血球減少、白血球計數降低
- e. 包括血小板計數降低、血小板減少
- f. 包括腹部疼痛、下腹部疼痛、上腹部疼痛、腹脹、腹部不適、腹部觸痛
- g. 包括結腸炎、腹瀉、胃腸炎
- h. 包括口腔炎、口瘡潰瘍(aphthous ulcer)；口腔潰瘍
- i. 包括尿道性敗血症、泌尿道感染、泌尿道疼痛、膿尿
- j. 包括呼吸困難和運動性呼吸困難

此外，SOLO-1試驗中，Lynparza治療組中<10%病人觀察到的不良反應為血中肌酸酐增加(8%)、淋巴球減少(6%)、靜脈血栓栓塞事件(3%)、過敏(2%)、骨髓造血不良症候群(MDS) / 急性骨髓性白血病(AML) (1.9%)、皮膚炎(1%)及平均紅血球容積升高(0.4%)。

表 3：SOLO-1 試驗中，≥25% 病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室參數 ^a	Lynparza 錠劑 n ^b =260		安慰劑 n ^b =130	
	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %
血紅素下降	87	19	63	2
平均紅血球容積升高	87	0	43	0
白血球減少	70	7	52	1
淋巴球減少	67	14	29	5
絕對嗜中性白血球計數降低	51	9	38	6
血清肌酸酐增加	34	0	18	0
血小板減少	35	1	20	2

- a. 實驗室檢驗值為 CTCAE 第 1 級的病人可參加臨床試驗。
- b. 本數值代表安全分析群體。表中的衍生值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。



併用 bevacizumab 用於晚期卵巢癌第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有完全反應或部分反應之成年病人，做為維持治療。

PAOLA-1

試驗 PAOLA-1 探討 Lynparza 併用 bevacizumab 治療晚期卵巢癌病人，在第一線含鉑化療合併 bevacizumab 治療之後做為維持治療的安全性 [請參見臨床試驗資料 (12)]。該試驗為安慰劑對照、雙盲試驗，共 802 位病人接受每日兩次 (BID) Lynparza 300 mg 併用 bevacizumab (n=535)，或安慰劑併用 bevacizumab (n=267)，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。在 Lynparza/bevacizumab 治療組，Lynparza 的治療持續時間中位數為 17.3 個月，而隨機分配後的 bevacizumab 治療持續時間中位數為 11 個月。

1 名病人由於併發肺炎和再生不良性貧血，發生致命的不良反應。31% 接受

Lynparza/bevacizumab 的病人發生嚴重不良反應。發生率 >5% 的嚴重不良反應，包括高血壓 (19%) 和貧血 (17%)。

接受 Lynparza/bevacizumab 治療的病人，有 54% 因任何級別的不良反應而中斷用藥，41% 因不良反應而減少劑量。

Lynparza/bevacizumab 治療組中，造成中斷用藥的最常見不良反應是貧血 (21%)、噁心 (7%)、嘔吐 (3%)、倦怠 (3%)，而造成減少劑量的最常見不良反應是貧血 (19%)、噁心 (7%)、倦怠 (4%)。

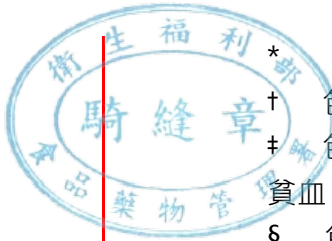
接受 Lynparza/bevacizumab 治療的病人，有 20% 因為發生不良反應而停止治療。

接受 Lynparza/bevacizumab 治療的病人，造成停止治療的最常見特定不良反應是貧血 (4%) 和噁心 (3%)。

表 4 及表 5 分別摘述 PAOLA-1 試驗中的不良反應及實驗室檢驗異常。

表 4：PAOLA-1 試驗的不良反應* (Lynparza/bevacizumab 治療組發生率 ≥10% 且高於安慰劑/bevacizumab 組 5% 以上)

不良反應	Lynparza/bevacizumab n=535		安慰劑/bevacizumab n=267	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠 (包括無力) [†]	53	5	32	1.5
胃腸道問題				
噁心	53	2.4	22	0.7
嘔吐	22	1.7	11	1.9
血液和淋巴問題				
貧血 [‡]	41	17	10	0.4
淋巴球減少 [§]	24	7	9	1.1
白血球減少	18	1.9	10	1.5



* 依美國國家癌症研究院《不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 第 4.0 版分級。

† 包括無力和倦怠。

‡ 包括貧血、巨紅血球貧血、紅血球減少、血容比降低、血紅素減少、正常血色性貧血、正常血色性正常紅血球貧血、正常紅血球貧血、紅血球計數降低。

§ 包括 B 淋巴球計數降低、淋巴球計數降低、淋巴球減少、T 淋巴球計數降低。

|| 包括白血球減少和白血球計數降低。

相較於安慰劑/bevacizumab 治療組，接受 Lynparza/bevacizumab 治療的病人最常見的不良反應 ($\geq 10\%$) 為噁心 (53%)、倦怠 (包含無力) (53%)、貧血 (41%)、淋巴球減少 (24%)、嘔吐 (22%)、腹瀉 (18%)、嗜中性白血球減少 (18%)、白血球減少 (18%)、泌尿道感染 (15%)、頭痛 (14%)。

接受 Lynparza/bevacizumab 治療的病人中，發生率 $< 10\%$ 的不良反應為味覺障礙 (8%)、呼吸困難 (8%)、口腔炎 (5%)、消化不良 (4.3%)、紅斑 (3%)、頭暈 (2.6%)、過敏 (1.7%)、骨髓造血不良症候群 (MDS) / 急性骨髓性白血病 (AML) (0.7%)。

此外，接受 Lynparza/bevacizumab 治療的病人發生靜脈栓塞事件的比例 (5%) 高於安慰劑/bevacizumab 組病人 (1.9%)。

表 5：PAOLA-1 試驗中 $\geq 25\%$ 病人回報的實驗室檢驗異常*

實驗室 參數 [†]	Lynparza/bevacizumab n [†] =535		安慰劑/bevacizumab n [‡] =267	
	第 1–4 級 (%)	第 3–4 級 (%)	第 1–4 級 (%)	第 3–4 級 (%)
血紅素降低	79	13	55	0.4
淋巴球減少	63	10	42	3.0
血清肌酸酐增加	61	0.4	36	0.4
白血球減少	59	3.4	45	2.2
絕對嗜中性白血球計數降低	35	7	30	3.7
血小板減少	35	2.4	28	0.4

* 在最後一劑的 30 天內回報。

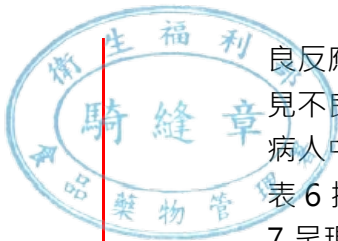
† 實驗室檢驗值為 CTCAE 第 1 級的病人允許參加臨床試驗。

‡ 此數值代表安全性分析群體。表中的衍生數值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。

復發性卵巢癌之維持治療

SOLO-2 試驗

SOLO-2 試驗研究 Lynparza 維持治療用於對含鉑藥物敏感的 *gBRCAm* 卵巢癌病人的安全性。該試驗為安慰劑對照、雙盲試驗，共 294 位病人接受每日兩次 Lynparza 300 mg (2 x 150 mg 錠劑) (n=195) 或每日兩次安慰劑錠劑 (n=99)，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。Lynparza 治療組病人的治療持續時間中位數為 19.4 個月，安慰劑組病人為 5.6 個月。Lynparza 治療組病人中，有 45% 因為任何級數的不良反應而中斷給藥，安慰劑組病人有 18%；Lynparza 治療組病人中，有 27% 因為發生不

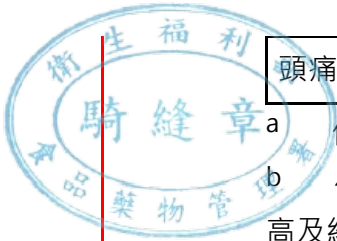


不良反應而降低劑量，安慰劑組病人有 3%。造成中斷 Lynparza 給藥或降低劑量的最常見不良反應是貧血 (22%)、嗜中性白血球減少 (9%) 及倦怠/無力 (8%)。Lynparza 組病人中有 11% 停用藥物，安慰劑組病人有 2%。

表 6 摘述 SOLO-2 試驗 Lynparza 治療組病人中至少 20% 病人發生的不良反應。表 7 呈現 SOLO-2 試驗 Lynparza 治療組病人中至少 25% 病人發生的實驗室檢驗異常。

表 6：SOLO-2 試驗 (≥20% 接受 Lynparza 治療的病人) 的不良反應^a

不良反應	Lynparza 錠劑 n=195		安慰劑 n=99	
	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %
血液與淋巴疾病				
貧血 ^{[[b]]}	44	20	9	2
胃腸消化系統問題				
噁心	76	3	33	0
嘔吐	37	3	19	1
腹瀉	33	2	22	0
口腔炎 ^{[[c]]}	20	1	16	0
感染及寄生蟲感染				
鼻咽炎/上呼吸道感染 (URI)/ 鼻竇炎/鼻炎/ 流感	36	0	29	0
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠，包括無力	66	4	39	2
代謝及營養問題				
食慾減低	22	0	11	0
肌肉骨骼與結締組織疾病				
關節痛/肌痛	30	0	28	0
神經系統問題				
味覺障礙	27	0	7	0



頭痛	26	1	14	0
----	----	---	----	---

a 依《美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 4.0 版分級。

b 代表集合用語，包括貧血、血比容降低、血紅素降低、缺鐵、平均紅血球容積升高及紅血球計數降低。

c 代表集合用語，包括口腔膿瘍、口瘡性潰瘍、牙齦膿瘍、牙齦疾病、牙齦疼痛、齒齦炎、口腔潰瘍、黏膜感染、黏膜發炎、口腔念珠菌感染、口腔不適、口腔疱疹、口腔感染、口腔黏膜紅斑、口腔疼痛、口咽部不適，及口咽疼痛。

此外，SOLO-2 試驗中，Lynparza 治療組中 <20% 病人觀察到的不良反應為嗜中性白血球減少 (19%)、咳嗽 (18%)、白血球減少 (16%)、低血鎂 (14%)、血小板減少 (14%)、暈眩 (13%)、消化不良 (11%)、肌酸酐增加 (11%)、骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病(MDS/AML) (8%)、水腫 (8%)、皮疹 (6%)、靜脈血栓栓塞事件(5%)及淋巴球減少 (1%)。

表 7：SOLO-2 試驗中 ≥25% 病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數 ^{[[a]]}	Lynparza 錠劑 n ^b =195		安慰劑 n ^b =99	
	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %
平均紅血球容積升高 ^{[[c]]}	89	-	52	-
血紅素下降	83	17	69	0
白血球減少	69	5	48	1
淋巴球減少	67	11	37	1
絕對嗜中性白血球計數下降	51	7	34	3
血清肌酸酐增加	44	0	29	0
血小板減少	42	2	22	1

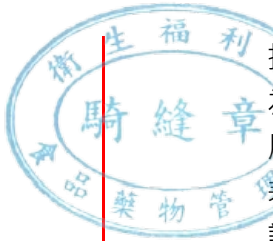
a 實驗室檢驗值為 CTCAE 第 1 級的病人可參加臨床試驗。

b 本數值代表安全分析群體。表中的衍生值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。

c 代表平均紅血球容積 > 正常值上限 (ULN) 的受試者比例。

試驗 19

試驗 19 收錄對含鉑藥物敏感且先前曾接受過 2 次以上含鉑療法的卵巢癌病人，探討以 Lynparza 膠囊做為單一療法維持治療的安全性，是一項隨機分配、安慰劑對照、雙盲、多中心試驗，試驗共 264 位病人，其中有 136 位接受 Lynparza 400 mg 每日兩次，128 位接受安慰劑 (n=128)。在最終分析時，Lynparza 組病人的暴露時間中位數為 8.7 個月，安慰劑組病人為 4.6 個月。



接受 Lynparza 治療的病人中，有 35% 因不良反應導致中斷給藥，接受安慰劑的病人為 10%；Lynparza 組中有 26% 減少劑量，安慰劑組有 4%；Lynparza 組中有 6% 停用藥物，安慰劑組病人有 2%。

表 8 摘述試驗 19 Lynparza 治療組病人中至少 20% 病人發生的不良反應。表 9 呈現試驗 19 中至少 25% 病人發生的實驗室檢驗異常。

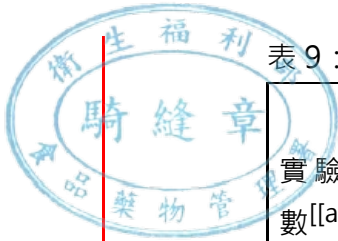
表 8：試驗 19 (≥20% 接受 Lynparza 治療的病人) 的不良反應^a

不良反應	Lynparza 膠囊 n=136		安慰劑 n=128	
	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %
血液與淋巴疾病				
貧血[[b]]	23	7	7	1
胃腸消化系統問題				
噁心	71	2	36	0
嘔吐	35	2	14	1
腹瀉	28	2	25	2
便秘	22	1	12	0
消化不良	20	0	9	0
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠 (包括無力)	63	9	46	3
感染及寄生蟲感染				
呼吸道感染	22	2	11	0
代謝及營養問題				
食慾減低	21	0	13	0
神經系統問題				
頭痛	21	0	13	1

^a 依 NCI CTCAE 4.0 版分級。

^b 代表相關名詞的集合用語，反映不良反應的醫學概念。

此外，試驗 19 Lynparza 治療組病人中 <20% 病人發生的不良反應為味覺障礙 (16%)、暈眩 (15%)、呼吸困難 (13%)、發熱 (10%)、口腔炎 (9%)、水腫 (9%)、肌酸酐增加 (7%)、嗜中性白血球減少 (5%)、血小板減少 (4%)、白血球減少 (2%)、靜脈血栓栓塞事件 (1%) 及淋巴球減少 (1%)。

表 9：試驗 19 中 $\geq 25\%$ 病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數 ^[a]	Lynparza 膠囊 $n^b=136$		安慰劑 $n^b=129$	
	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %
血紅素下降	82	8	58	1
平均紅血球容積升高 ^[c]	82	-	51	-
白血球減少	58	4	37	2
淋巴球減少	52	10	32	3
絕對嗜中性白血球計數下降	47	7	40	2
血清肌酸酐增加	45	0	14	0
血小板減少	36	4	18	0

a. 實驗室檢驗值為 CTCAE 第 1 級的病人可參加臨床試驗。

b. 本數值代表安全分析群體。表中的衍生值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。

c. 代表平均紅血球容積 $> \text{ULN}$ 的受試者比例。

遺傳性BRCA 突變 HER2 陰性高復發風險早期乳癌的術後輔助治療

OlympiA

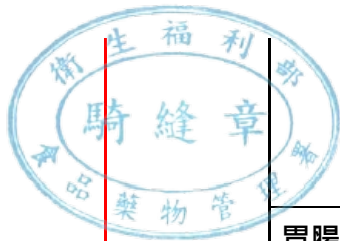
Lynparza 單一療法用於 *gBRCA* 突變 HER2 陰性高風險早期乳癌病人作為輔助治療的安全性已在 OlympiA 試驗中進行研究 [參見臨床試驗資料 (12)]。本試驗為隨機分配、雙盲、多中心試驗，病人接受每日兩次口服 Lynparza 300 mg 錠劑 ($n=911$) 或安慰劑 ($n=904$)，共計 1 年或直到疾病復發或無法耐受毒性為止。兩組的治療持續時間中位數皆為 1 年。

Lynparza 治療組病人中，分別有 31% 因為任何級數的不良反應而中斷給藥及 23% 因為不良反應而降低劑量。造成 Lynparza 中斷給藥的最常見不良反應是貧血 (11%)、嗜中性白血球減少 (6%)、噁心 (5%)、白血球減少 (3.5%)、倦怠 (3%)、嘔吐 (2.9%)；造成 Lynparza 劑量降低的最常見不良反應是貧血 (8%)、噁心 (4.7%)、嗜中性白血球減少 (4.2%)、倦怠 (3.3%)、白血球減少 (1.8%)、嘔吐 (1.5%)。Lynparza 治療組病人有 10% 因為不良反應而停止治療。造成停用 Lynparza 的最常見不良反應是噁心 (2%)、貧血 (1.8%)、倦怠 (1.3%)。

表 10 及表 11 分別摘述 OlympiA 試驗中病人的不良反應及實驗室檢驗異常。

表 10：OlympiA 試驗的不良反應 ($\geq 10\%$ 接受 Lynparza 治療的病人)^{*}

不良反應	Lynparza 錠劑 $n=911$	安慰劑 $n=904$
------	------------------------	----------------



	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
胃腸道異常				
噁心	57	0.8	23	0
嘔吐	23	0.7	8	0
腹瀉	18	0.3	14	0.3
口腔炎 [†]	10	0.1	4.5	0
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠 (包括無力)	42	1.8	28	0.7
血液及淋巴異常				
貧血 [‡]	24	9	3.9	0.3
白血球減少 [§]	17	3	6	0.3
嗜中性白血球減少 [¶]	16	5	7	0.8
神經系統異常				
頭痛	20	0.2	17	0.1
味覺障礙 [#]	12	0	4.8	0
頭暈	11	0.1	7	0.1
代謝及營養異常				
食慾減退	13	0.2	6	0

* 依美國《國家癌症研究院不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 第 4.03 版分級

† 包括鵝口瘡潰瘍、口腔潰瘍、口腔炎。

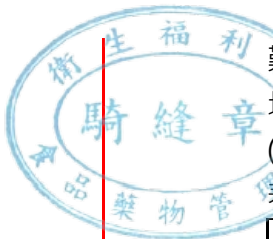
‡ 包括貧血、巨紅血球貧血、紅血球減少、血容比降低、血紅素減少、正常血色性貧血、正常血色性正常紅血球貧血、正常紅血球貧血、紅血球計數降低。

§ 包括白血球減少、白血球計數降低。

¶ 包括顆粒性白血球缺乏症、嗜中性白血球減少合併發燒、顆粒性白血球計數降低、顆粒性白血球減少、自發性嗜中性白血球減少、嗜中性白血球減少、嗜中性白血球減少感染、嗜中性白血球減少敗血症、嗜中性白血球計數降低。

包括味覺障礙、味覺異常。

此外，OlympiA 試驗中 Lynparza 治療組 <10% 病人發生的不良反應，包括咳嗽 (9%)、淋巴球減少 (7%)、消化不良 (6%)、上腹部疼痛 (4.9%)、皮疹 (4.9%)、呼吸困



難 (4.2%)、血小板減少 (4.2%)、肌酸酐升高 (2%)、過敏 (0.9%)、皮膚炎 (0.5%)、平均紅血球容積升高 (0.2%)、骨髓造血不良症候群 (MDS) / 急性骨髓性白血病 (AML) (0.2%)。

表 11：OlympiA 試驗中 $\geq 25\%$ 病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室參數*	Lynparza 錠劑 $n^{\dagger} = 911$		安慰劑 $n^{\dagger} = 904$	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
淋巴球減少	77	13	59	3.7
血紅素降低	65	8	31	0.9
白血球減少	64	5	42	0.7
平均紅血球容積升高 $\ddagger$	67	0	4.8	0
絕對嗜中性白血球計數降低	39	7	27	1.1

* 實驗室檢驗值為 CTCAE 第 1 級的病人允許參加臨床試驗。

$\dagger$ 本數值代表安全分析群體。表中的衍生數值，是依據各實驗室檢驗參數的可評估病人總數推算。

$\ddagger$ 代表平均紅血球容積 $> \text{ULN}$ 的受試者比例。

治療 gBRCAm HER2 (-) 轉移性乳癌

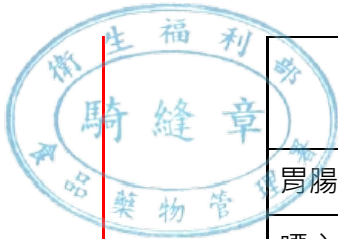
OlympiAD 臨床試驗

在 OlympiAD 試驗中，亦已評估 Lynparza 錠劑單一療法的安全性，對象為患有 gBRCAm HER2 (-) 轉移性乳癌且曾接受最多二種轉移性癌症化療的病人。本試驗為隨機分配、開放性、多中心試驗，納入的 296 名病人經醫護服務機構隨機分配，分別接受 Lynparza 每日兩次口服錠劑 300 mg ($n=205$) 或化療 (capecitabine、eribulin 或 vinorelbine) ($n=91$)，直到發生疾病惡化或無法耐受毒性為止。接受 Lynparza 治療病人的持續時間中位數為 8.2 個月，接受化療的病人為 3.4 個月。接受 Lynparza 治療的病人中，有 35% 因任何級數的不良反應而中斷給藥，而在接受化療的病人當中，這項比例則為 28%；接受 Lynparza 治療的病人中，有 25% 因不良反應而降低劑量，而在接受化療的病人當中，這項比例則為 31%。接受 Lynparza 治療的病人中，有 5% 停用藥物，而接受化療的病人則有 8%。

表 12 摘述 OlympiAD 試驗 Lynparza 治療組中至少 20% 病人發生過的不良反應。表 13 摘述 OlympiAD 試驗 Lynparza 治療組中至少 25% 病人發生過的實驗室檢驗異常。

表 12：OlympiAD 試驗 ($\geq 20\%$ 接受 Lynparza 治療的病人) 不良反應^a

不良反應	Lynparza 錠劑 $n=205$	化療 $n=91$
------	------------------------	--------------



	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %
胃腸消化系統問題				
噁心	58	0	35	1
嘔吐	30	0	15	1
腹瀉	21	1	22	0
血液及淋巴疾病				
貧血 ^b	40	16	26	4
嗜中性白血球 減少 ^c	27	9	50	26
白血球減少 ^d	25	5	31	13
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠 (包括無力)	37	4	36	1
感染及寄生蟲感染				
呼吸道感染 ^e	27	1	22	0
神經系統問題				
頭痛	20	1	15	2

a. 依《美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 4.0 版分級。

b. 代表集合用語，包括貧血 (紅血球減少性貧血、血比容降低、血紅素降低及紅血球計數降低)。

c. 代表集合用語，包括嗜中性白血球減少 (嗜中性白血球低下合併發燒、顆粒球計數降低、顆粒球減少、嗜中性白血球減少、嗜中性白血球減少性感染、嗜中性白血球減少性敗血症及嗜中性白血球計數降低)。

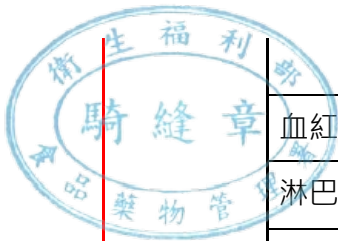
d. 代表集合用語，包括白血球減少 (白血球減少及白血球計數降低)。

e. 代表集合用語，包括支氣管炎、流行性感冒、下呼吸道感染、鼻咽炎、咽喉炎、呼吸道感染、鼻炎、鼻竇炎、上呼吸道感染及細菌性上呼吸道感染。

此外，OlympiAD 試驗中，Lynparza 治療組 <20% 病人觀察到的不良反應為咳嗽、食慾不振、血小板減少、味覺障礙、淋巴球減少、暈眩、消化不良、口腔炎、上腹部疼痛、皮疹、肌酸酐增加、皮膚炎及靜脈血栓栓塞事件。

表 13：OlympiAD 試驗 ≥25% 病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數 ^a	Lynparza 錠劑 n ^b = 205		化療 n ^b = 91	
	第 1-4 級	第 3-4 級	第 1-4 級	第 3-4 級



	%	%	%	%
血紅素下降	82	17	66	3
淋巴球減少	73	21	63	3
白血球減少	71	8	70	23
平均紅血球容積升高 ^c	71	-	33	-
絕對嗜中性白血球計數下降	46	11	65	38
血小板減少	33	3	28	0

a. 實驗室檢驗值為 CTCAE 第 1 級的病人可參加臨床試驗。

b. 本數值代表安全分析群體。表中的衍生值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。

c. 代表平均紅血球容積 > ULN 的受試者比例。

遺傳性 BRCA 突變轉移性胰腺癌的維持治療

POLO

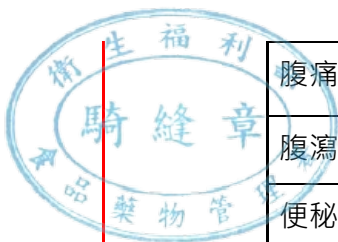
POLO 試驗評估遺傳性 BRCA 突變轉移性胰腺癌在第一線含鉑化療後，使用 Lynparza 做為維持治療的安全性 [請參見臨床試驗資料 (12)]。病人每日兩次口服 Lynparza 錠劑 300 mg (n = 90) 或安慰劑 (n = 61)，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。接受 Lynparza 的病人中，有 34% 暴露時間為 6 個月以上，25% 的暴露時間超過一年。

接受 Lynparza 的病人中，因任何級別的不良反應中斷用藥的比例為 35%，因不良反應而減少劑量的比例為 17%。接受 Lynparza 治療的病人，導致中斷用藥或減少劑量的最常見不良反應，包括貧血 (11%)、嘔吐 (5%)、腹痛 (4%)、無力 (3%)、倦怠 (2%)。接受 Lynparza 治療的病人，有 6% 因為發生不良反應而停止治療。造成停用 Lynparza 的最常見不良反應是倦怠 (2.2%)。

表 14 及表 15 摘述 POLO 試驗中的不良反應及實驗室檢驗異常。

表 14：POLO 試驗的不良反應* (≥10% 接受 Lynparza 治療的病人)

不良反應	Lynparza 錠劑 (n=91) [†]		安慰劑 (n=60) [†]	
	所有級別 (%)	第 3–4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3–4 級 (%)
全身性問題及施用部位症狀				
疲倦 [‡]	60	5	35	2
胃腸道問題				
噁心	45	0	23	2



腹痛 [§]	34	2	37	5
腹瀉	29	0	15	0
便秘	23	0	10	0
嘔吐	20	1	15	2
口腔炎 [¶]	10	0	5	0
血液和淋巴系統問題				
貧血	27	11	17	3
血小板減少 [#]	14	3	7	0
嗜中性白血球減少 ^p	12	4	8	3
代謝及營養問題				
食慾減退	25	3	7	0
肌肉骨骼及結締組織問題				
背痛	19	0	17	2
關節痛	15	1	10	0
皮膚和皮下組織問題				
皮疹 ^β	15	0	5	0
呼吸道、胸腔及縱膈腔問題				
呼吸困難 ^à	13	0	5	2
感染及寄生蟲感染				
鼻咽炎	12	0	3	0
神經系統疾病				
味覺障礙	11	0	5	0

* 依美國國家癌症研究院《不良事件常用術語標準》(CTCAE) 4.0 版分級。

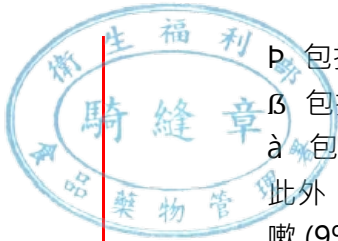
† 此數值代表安全性分析群體。表中的衍生數值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。

‡ 包括無力和倦怠

§ 包括腹痛、上腹疼痛、下腹疼痛

¶ 包括口腔炎和口腔潰瘍

包括血小板計數降低和血小板減少



β 包括嗜中性白血球減少、嗜中性白血球減少合併發燒、嗜中性白血球計數降低

α 包括紅斑疹、斑疹、斑丘疹

α 包括呼吸困難和運動性呼吸困難

此外，POLO 試驗中觀察到 <10% 接受 Lynparza 的病人曾發生的不良反應，包括咳嗽 (9%)、上腹疼痛 (7%)、血中肌酸酐增加 (7%)、頭暈 (7%)、頭痛 (7%)、消化不良 (5%)、白血球減少 (5%)、靜脈血栓栓塞事件 (3%)、過敏 (2%)、淋巴球減少 (2%)。

表 15：POLO 試驗中 ≥25% 病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數*	Lynparza 錠劑 n [†] =91		安慰劑 n [†] =60	
	第 1–4 級 (%)	第 3–4 級 (%)	第 1–4 級 (%)	第 3–4 級 (%)
血清肌酸酐增加	99	2	85	0
血紅素降低	86	11	65	0
平均紅血球容積升高 [‡]	71	-	30	-
淋巴球減少	61	9	27	0
血小板減少	56	2	39	0
白血球減少	50	3	23	0
絕對嗜中性白血球計數降低	25	3	10	0

* POLO 試驗允許納入的病人為血紅素 ≥9 g/dL (CTCAE 第 2 級) 且其他實驗室檢驗值為 CTCAE 第 1 級。

† 此數值代表安全性分析群體。表中的衍生數值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。

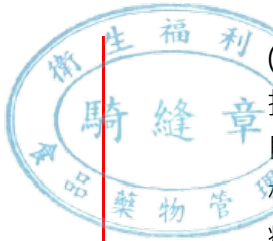
‡ 代表平均紅血球容積 > ULN 的受試者比例。

具BRCA1/2突變且去勢治療無效之轉移性攝護腺癌

PROfound

PROfound 試驗評估 Lynparza 錠劑單一療法用於 mCRPC 且具 HRR (包含BRCA1/2) 基因突變，在先前 NHA (enzalutamide or abiraterone acetate) 治療後惡化之病人的安全性。該試驗為隨機分配、開放性、多中心試驗，共 386 名病人分別接受 Lynparza 300 mg 每日兩次 (n=256)，或試驗主持人選擇的 NHA (abiraterone acetate 或 enzalutamide) (n=130)，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。接受 Lynparza 的病人中，有 62% 暴露時間為 6 個月以上，20% 的暴露時間超過一年。接受 Lynparza 治療的病人，有 4% 發生致命的不良反應，包括肺炎 (1.2%)、心肺衰竭 (0.4%)、吸入性肺炎 (0.4%)、腸憩室 (0.4%)、敗血性休克 (0.4%)、Budd-Chiari 症候群 (0.4%)、猝死 (0.4%)、急性心臟衰竭 (0.4%)。

接受 Lynparza 治療的病人，有 36% 發生嚴重 (serious) 不良反應。最常見的嚴重不良反應 (≥2%) 是貧血 (9%)、肺炎 (4%)、肺栓塞 (2%)、倦怠/無力 (2%)、泌尿道感染



(2%)。

接受 Lynparza 治療的病人，有 45% 因任何級別的不良反應而中斷用藥，22% 因不良反應而減少劑量。造成 Lynparza 中斷給藥的最常見不良反應是貧血 (25%) 和血小板低下 (6%)，造成 Lynparza 降低劑量的最常見不良反應是貧血 (16%)。Lynparza 治療組有 18% 因為發生不良反應而停止治療，造成停用 Lynparza 的最常見不良反應是貧血 (7%)。

表 16 及表 17 分別摘述 PROfound 試驗中病人的不良反應及實驗室檢驗異常。

表 16：PROfound 試驗 ≥10% 病人回報的不良反應*

不良反應	Lynparza 錠劑 n=256		Enzalutamide 或 abiraterone n=130	
	第 1–4 級 (%)	第 3–4 級 (%)	第 1–4 級 (%)	第 3–4 級 (%)
血液和淋巴問題				
貧血 [†]	46	21	15	5
血小板減少 [‡]	12	4	3	0
腸胃道問題				
噁心	41	1	19	0
腹瀉	21	1	7	0
嘔吐	18	2	12	1
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠 (包括無力)	41	3	32	5
代謝及營養問題				
食慾減退	30	1	18	1
呼吸道、胸腔及縱膈腔問題				
咳嗽	11	0	2	0
呼吸困難	10	2	3	0

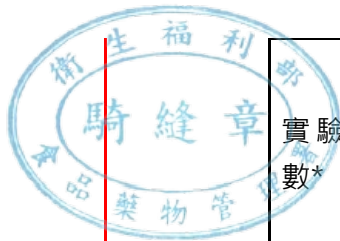
* 依美國國家癌症研究院《不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 第 4.03 版分級。

† 包括貧血和血紅素降低

‡ 包括血小板計數降低和血小板低下

此外，PROfound 試驗中 Lynparza 治療組 <10% 病人發生的臨床相關不良反應，包括嗜中性白血球低下 (9%)、靜脈栓塞事件 (7%)、頭暈 (7%)、味覺障礙 (7%)、消化不良 (7%)、頭痛 (6%)、肺炎 (5%)、口腔炎 (5%)、皮疹 (4%)、血中肌酸酐增加 (4%)、非感染性肺炎 (2%)、上腹疼痛 (2%)、過敏 (1%)。

表 17：PROfound 試驗中 ≥25% 病人回報的實驗室檢驗異常



實驗室檢驗參數*	Lynparza 錠劑 n [†] = 256		Enzalutamide 或 abiraterone n [†] = 130	
	第 1–4 級 n = 247 (%)	第 3–4 級 n = 247 (%)	第 1–4 級 n = 124 (%)	第 3–4 級 n = 124 (%)
血紅素降低	242 (98)	33 (13)	91 (73)	5 (4)
淋巴球減少	154 (62)	57 (23)	42 (34)	16 (13)
白血球減少	130 (53)	9 (4)	26 (21)	0
絕對嗜中性白血球計數降低	83 (34)	8 (3)	11 (9)	0

* 實驗室檢驗值為 CTCAE 第 1 級的病人允許參加臨床試驗。

† 此數值代表安全性分析群體。表中的衍生數值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。

併用Abiraterone及prednisone 或 prednisolone 治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌 PROpel

PROpel 試驗評估 Lynparza 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone 用於第一線治療 mCRPC 病人的安全性 [參見臨床試驗資料(12)]。該試驗為隨機分配、雙盲、多中心試驗，共398名病人接受口服兩次 Lynparza 錠劑 300 mg，加上每日口服一次 abiraterone 錠劑 1000 mg (Lynparza/abiraterone)，396名病人接受安慰劑加上每日口服一次 abiraterone 1000 mg (安慰劑/abiraterone)，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。兩組病人都接受prednisone 或 prednisolone 5 mg每日兩次。

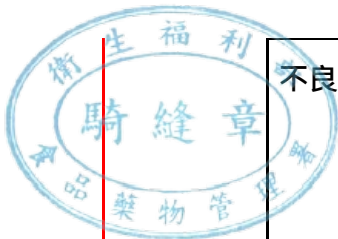
Lynparza/abiraterone組中，79%的病人接受 Lynparza治療6 個月以上，62%接受 Lynparza治療12 個月以上。

Lynparza/abiraterone組中，有6% 的病人發生致命不良反應，包括 COVID-19 (3%) 和肺炎 (0.5%)。39%的病人發生嚴重不良反應。 > 2% 病人報告的嚴重不良反應包括貧血 (6%)、COVID-19 (6%)、肺炎 (4.5%)、肺栓塞 (3.5%) 和尿道感染 (3%)。16%因為不良反應停用 Lynparza。導致停用Lynparza最常見的不良反應是貧血 (4.3%) 和肺炎 (1.5%)。

Lynparza/abiraterone組中，有48% 的病人因不良反應而中斷 Lynparza 的治療。需要中斷 Lynparza 治療最常見 (>2%)的不良反應是貧血 (16%)、COVID-19 (6%) 疲勞 (3.5%)、噁心 (2.8%)、肺栓塞 (2.3%) 和腹瀉(2.3%)。21%的病人因不良反應而降低 Lynparza 劑量。需要降低 Lynparza 劑量最常見 (>2%)的不良反應是貧血 (11%) 和疲勞 (2.5%)。接受 Lynparza/ abiraterone治療的病人最常見的不良反應 (≥10%) 為貧血 (48%)，倦怠(38%)，噁心(30%)，腹瀉(19%)，食慾下降 (16%)，淋巴球減少 (14%)，頭暈 (14%)和腹痛 (13%)。

表 18 和 19 分別總結了 PROpel 中的不良反應和實驗室異常。

表 18：在 PROpel 中接受 Lynparza (與安慰劑相比差異≥5%) 的病人的不良反應 (≥10%)



不良反應*	Lynparza/abiraterone n=398		安慰劑/abiraterone n=396	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
血液及淋巴異常				
貧血 [†]	48	16	18	3.3
淋巴球減少 [‡]	14	5	6	1.8
全身性異常及施用部位症狀				
倦怠 (包括無力)	38	2.3	30	1.5
胃腸道異常				
噁心	30	0.3	14	0.3
腹瀉	19	1	10	0.3
腹痛 ^α	13	0	7	0.5
代謝和營養方面的異常				
食慾降低	16	1	7	0
神經系統異常				
頭暈 ^β	14	0.3	7	0

* 依美國《國家癌症研究院不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 第 4.03 版分級。

† 包括貧血、巨紅血球貧血、紅血球減少。

‡ 包括淋巴球計數降低、淋巴球減少。

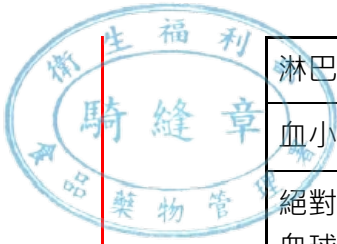
α 包括腹部不適、腹痛、上腹痛和下腹痛

β 包括頭暈和眩暈。

Lynparza併用abiraterone 治療組 <10% 病人發生的臨床相關不良反應，包括頭痛 (9%)、嗜中性白血球減少(9%)、靜脈血栓栓塞 (8%)、皮疹 (7%)、味覺障礙(6%)、急性腎損傷 (3%) 和口腔炎 (2.5%)

表 19：PROpel 試驗 ≥20% 病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數	Lynparza/abiraterone n=398 [†]		安慰劑/abiraterone n=396 [†]	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
血紅素降低	97	12	81	1.3



淋巴球減少	70	23	49	11
血小板減少	23	1.2	20	0.3
絕對嗜中性白血球計數降低	23	5	6	0

† 此數值代表安全性分析群體。表中的衍生數值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。

併用 durvalumab 作為晚期或復發性子宮內膜癌的第一線維持治療

DUO-E

DUO-E 試驗探討晚期或復發性子宮內膜癌病人在 durvalumab 併用含鉑化療後，接受 Lynparza 併用 durvalumab 的安全性 [請參見臨床試驗 (12)]。病人接受以下任一治療：

- 含鉑化療併用 durvalumab (每 3 週一次 1120 mg) 最多 6 個 21 天週期，接續 durvalumab 維持治療 (每 4 週一次 1500 mg) 併用 Lynparza 錠劑 300 mg 每日兩次口服 (N=238)
- 含鉑化療併用 durvalumab (每 3 週一次 1120 mg) 最多 6 個 21 天週期，接續 durvalumab 維持治療 (每 4 週一次 1500 mg) (N=235)，或
- 含鉑化療單一療法 (N=236)。

持續治療直到疾病惡化，或發生無法耐受的毒性。

在包含維持期的整體試驗中，含鉑化療 + durvalumab + Lynparza 組的停藥或死亡時間中位數為 15.1 個月，含鉑化療 + durvalumab 組為 9.9 個月，含鉑化療組為 8.8 個月。

隨機分配至化療 + durvalumab + Lynparza 組接受試驗治療的病人，未發生與任一治療具有因果關係的致命不良反應。

在整體試驗中，隨機分配至含鉑化療 + durvalumab + Lynparza 組接受試驗治療的病人，有 23% 發生與任一治療具有因果關係的嚴重不良反應。>2% 病人報告的嚴重不良反應，包括貧血 (7%) 及嗜中性白血球減少 (4%)。在維持期接受 Lynparza 併用 durvalumab 的病人，有 13% 發生嚴重不良反應。>2% 病人報告的嚴重不良反應包括貧血 (6%)。

開始接受 Lynparza 維持治療的病人中，有 11% 由於發生任一級別的不良反應而永久停用 Lynparza。造成停用 Lynparza 的最常見 (>2%) 不良反應為貧血 (4%)。

在開始 Lynparza 維持治療的病人中，有 55% 發生不良反應而中斷 Lynparza 給藥。造成 Lynparza 中斷給藥的最常見 (>2%) 不良反應包括貧血 (19%)、COVID-19 (11%)、噁心 (6%)、嗜中性白血球減少 (6%)、血小板減少 (4%)、嘔吐 (4%)、倦怠/無力 (3%)、白血球減少 (3%)、腹瀉 (2%)。

開始接受 Lynparza 維持治療的病人中，有 33% 由於發生任一級別的不良反應而調降 Lynparza 劑量。造成 Lynparza 調降劑量的最常見 (>2%) 不良反應包括貧血 (13%)、噁心 (3%)、倦怠/無力 (3%)、嗜中性白血球減少 (3%)、血中肌酸酐升高 (2%)。

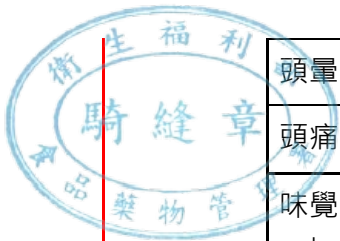
在整體試驗中，隨機分配至含鉑化療 + durvalumab + Lynparza 組接受試驗治療的病人，最常見的不良反應 (≥10%) 包括貧血 (62%)、噁心 (55%)、倦怠/無力 (54%)、嗜中性白血球減少 (42%)、血小板減少 (30%)、腹瀉 (28%)、嘔吐 (26%)、食慾減退



(23%)、皮疹 (22%)、白血球減少 (20%)、頭暈 (17%)、頭痛 (16%)、呼吸困難 (14%)、咳嗽 (14%)、味覺障礙 (13%)、口腔炎 (11%)、血中肌酸酐升高 (10%)。表 20 和 21 分別摘述整體試驗中及維持期的不良反應；表 22 摘述實驗室檢驗異常。關於 DUO-E 試驗中的不良反應，詳細資訊請見 durvalumab 處方資訊。

表 20：DUO-E 試驗中隨機分配至含鉑化療 + Durvalumab + Lynparza 組 (整體試驗) ≥10% 病人報告的不良反應*

不良反應	含鉑化療 + durvalumab + Lynparza (n=238)		含鉑化療 + durvalumab (n=235)		含鉑化療 (n=236)	
	所有級 別 (%)	第 3-4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3-4 級 (%)	所有級 別 (%)	第 3-4 級 (%)
血液及淋巴異常						
貧血	62	24	48	16	54	14
嗜中性 白血球 減少 [†]	42	27	36	22	42	23
血小板 減少	30	6	28	7	22	5
白血球 減少	20	6	17	5	19	6
胃腸道異常						
噁心	55	3	41	0	44	1
腹瀉	28	1	31	2	28	3
嘔吐	26	0	21	2	18	1
口腔炎 [#]	11	0	9	0	9	0
全身性問題及施用部位症狀						
倦怠 (包 括無力)	54	5	43	3	44	3
代謝及營養異常						
食慾減 退	23	1	18	0	19	0
神經系統異常						



頭暈	17	0	14	0	13	0
頭痛	16	0	13	0	15	0
味覺障礙 [†]	13	0	11	0	13	0
腎臟及泌尿道異常						
血中肌酸酐升高	10	0	4	0	6	0
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常						
呼吸困難 [‡]	14	1	14	1	14	0
咳嗽 [#]	14	0	16	0	12	0
皮膚及皮下組織異常						
皮疹 [§]	22	1	25	2	17	1

* 依美國《國家癌症研究院不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 第 5.0 版分級。

[†] 包括顆粒性白血球缺乏症、嗜中性白血球減少合併發燒、嗜中性白血球減少。

[‡] 包括味覺障礙、味覺異常。

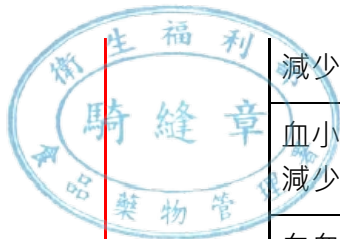
[§] 包括皮疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹。

[‡] 包括呼吸困難、運動性呼吸困難。

[#] 包括咳嗽、咳嗽有痰。

表 21：DUO-E 試驗隨機分配至含鉑化療 + Durvalumab + Lynparza 組且開始接受 Lynparza 維持治療 (維持期) 的病人中，有 ≥10% 報告的不良反應*

不良反應	含鉑化療 + durvalumab + Lynparza (n=192)		含鉑化療 + durvalumab (n=183)		含鉑化療 (n=169)	
	所有級別 (%)	第 3-4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3-4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3-4 級 (%)
血液及淋巴異常						
貧血	36	19	9	0	10	1
嗜中性白血球	18	6	7	1	4	1



減少 [†]						
血小板減少	14	1	3	1	5	0
白血球減少	10	1	4	1	5	0
胃腸道異常						
噁心	41	2	12	0	15	1
腹瀉	18	1	15	1	12	1
嘔吐	20	0	7	1	9	1
全身性問題及施用部位症狀						
倦怠 (包括無力)	32	2	10	1	12	0
代謝及營養異常						
食慾減退	15	0	5	0	4	0
腎臟及泌尿道異常						
血中肌酸酐升高	10	0	2	0	1	1
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常						
咳嗽 [‡]	11	0	13	0	9	0
皮膚及皮下組織異常						
皮疹 [¶]	12	0	9	0	6	0

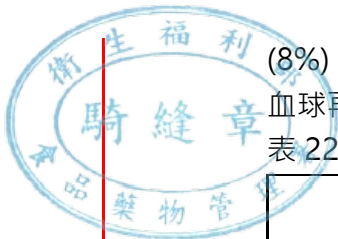
* 依美國《國家癌症研究院不良事件常用術語標準》(NCI CTCAE) 第 5.0 版分級。

[†] 包括嗜中性白血球減少合併發燒、嗜中性白血球減少。

[‡] 包括咳嗽、咳嗽有痰。

[¶] 包括皮疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹。

此外在整體試驗中，隨機分配至含鉑化療 + durvalumab + Lynparza 組接受試驗治療的病人有 <10% 發生的臨床相關不良反應包括消化不良 (9%)、靜脈血栓栓塞 (VTE) (8%)、淋巴球減少 (7%)、上腹痛 (6%)、過敏 (5%)、皮膚炎 (2%)、單純紅血球再生不良 (1%)。在試驗的維持期，開始接受 Lynparza 維持治療的病人有 <10% 發生的臨床相關不良反應包括頭暈 (9%)、呼吸困難 (9%)、頭痛 (9%)、味覺障礙 (8%)、消化不良



(8%)、淋巴球減少 (5%)、口腔炎 (5%)、VTE (3%)、上腹痛 (2%)、過敏 (2%)、單純紅血球再生不良 (2%)、皮膚炎 (1%)。

表 22：DUO-E 試驗 (整體試驗*) 中 $\geq 20\%$ 病人報告的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數	含鉑化療 + durvalumab + Lynparza n=238 [†]		含鉑化療 + durvalumab n=235 [†]		含鉑化療 n=236 [†]	
	所有級別 (%)	第 3-4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3-4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3-4 級 (%)
血紅素降低	84	25	78	17	79	14
白血球減少	76	21	71	15	75	16
絕對嗜中性白血球計數降低	60	28	49	22	54	23
血小板減少	59	7	50	9	50	6
淋巴球減少	58	24	52	11	41	16

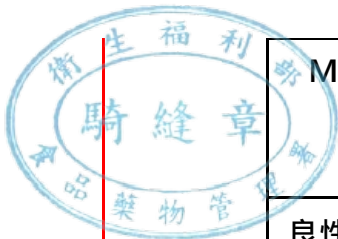
* 實驗室異常為相對於隨機分配時的基準值。

[†] 此數值代表安全性分析群體。表中的衍生數值是依據各實驗室檢驗參數的可評估病人總數推算。

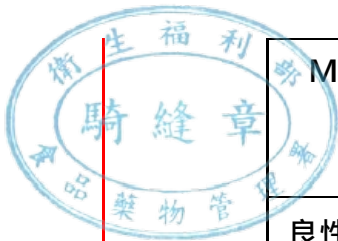
臨床試驗中的藥物不良反應列表

安全性的依據為臨床試驗中，總計 4499 名實體腫瘤病人接受 Lynparza 單一療法。在病人接受 Lynparza 單一療法且暴藥量已知的已完成臨床試驗中，曾發生下列不良反應。表 23 的藥物不良反應依據 MedDRA 系統器官類別 (SOC) 區分，再依據 MedDRA 常用術語細分。在每個 SOC 中，常用術語依頻率遞減列出，然後再依嚴重性遞減列出。不良反應的發生頻率定義為：極常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；少見 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1000$)；極罕見 ($< 1/10,000$)，含個別零星報告。

表 23：Lynparza 單一療法臨床試驗中回報的藥物不良反應



MedDRA SOC	MedDRA 術語	CIOMS 敘述用語/ 整體頻率 (所有 CTCAE 分級)	CTCAE 第 3 級以上的 頻率
良性・惡性和非特 異性腫瘤 (包括囊 腫和息肉)	骨髓造血不良症候 群/急性骨髓性白血 病 ^a	少見	少見
血液及淋巴系統問 題	貧血 ^a	極常見	極常見
	嗜中性白血球減少 ^a	極常見	常見
	白血球減少 ^a	極常見	常見
	血小板減少 ^a	常見	常見
	淋巴球減少 ^a	常見	常見
免疫系統問題	過敏 ^a	少見	罕見
	血管性水腫 [*]	罕見	-
代謝及營養問題	食慾減低	極常見	少見
神經系統問題	暈眩	極常見	少見
	頭痛	極常見	少見
	味覺障礙 ^a	極常見	-
呼吸道、胸腔及縱 膈腔異常	咳嗽 ^a	極常見	少見
	呼吸困難 ^a	極常見	常見
	非感染性肺炎 ^a	少見	少見
胃腸消化系統問題	嘔吐	極常見	常見
	腹瀉	極常見	少見
	噁心	極常見	常見
	消化不良	極常見	罕見
	口腔炎 ^a	常見	少見
	上腹部疼痛	常見	罕見
皮膚和皮下組織問 題	皮疹 ^a	常見	少見



MedDRA SOC	MedDRA 術語	CIOMS 敘述用語/ 整體頻率 (所有 CTCAE 分級)	CTCAE 第 3 級以上的 頻率
良性・惡性和非特 異性腫瘤 (包括囊 腫和息肉)	骨髓造血不良症候 群/急性骨髓性白血 病 ^a	少見	少見
	皮膚炎 ^a	少見	罕見
	紅斑節結/結節性紅 斑 (erythema nodosum)*	罕見	-
全身性問題	倦怠 (包括無力)	極常見	常見
肝膽疾病	藥物性肝損傷*	罕見	-
檢驗結果	血中肌酸酐增加	常見	罕見
	平均血球容積升高	少見	-
血管疾病	血栓栓塞 (靜脈) ^a	常見	常見

^a. MDS/AML 的常用術語 (Preferred Terms)包括急性骨髓性白血病、骨髓造血不良症候群和骨髓性白血病。

貧血的常用術語包括貧血、巨紅血球貧血、紅血球減少、血容比降低、血紅素減少、正常紅血球貧血、紅血球計數降低。

嗜中性白血球減少的常用術語包括嗜中性白血球減少合併發燒、嗜中性白血球減少、嗜中性白血球減少合併感染、嗜中性白血球減少合併敗血症、嗜中性白血球計數減少。白血球減少的常用術語包括白血球減少和白血球細胞計數減少。

血小板減少的常用術語包括血小板計數降低、血小板減少。

淋巴球減少的常用術語包括淋巴球計數降低、淋巴球減少。

過敏的常用術語包括藥物過敏和過敏。

咳嗽的常用術語包括咳嗽和咳嗽帶痰。

呼吸困難的常用術語包括呼吸困難和運動性呼吸困難。

非感染性肺炎的常見術語包括非感染性肺炎、間質性肺病、急性間質性肺炎、嗜伊紅性白血球肺炎、急性嗜伊紅性白血球肺炎、過敏性肺炎。

味覺障礙包括味覺障礙和味覺異常。

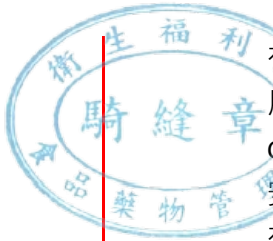
口腔炎的常用術語包括口瘡潰瘍、口腔潰瘍、口腔炎。

皮疹的常用術語包括紅斑、脫落性皮疹、皮疹、紅斑疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹；

皮膚炎的常用術語包括皮膚炎、過敏性皮膚炎。

血栓栓塞 (靜脈) 的常用術語包括栓塞、肺栓塞、血栓、深部靜脈血栓和靜脈血栓。

* 觀察上市後情況所得



在臨床試驗中，以 Lynparza 的建議劑量併用 bevacizumab 治療卵巢癌 (n=535)、併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone 治療攝護腺癌 (n=469)，或在 durvalumab 與含鉑化療合併治療後併用 durvalumab 治療子宮內膜癌 (N=238)，其安全特性與個別療法大致相似。

在一項臨床試驗，病人接受 Lynparza 併用 durvalumab 治療曾發生下列其他不良反應：

表 24：一項 Lynparza 併用 durvalumab 的臨床試驗中報告的其他藥物不良反應

MedDRA 系統器官分類	MedDRA 術語	CIOMS 敘述用語/ 整體頻率 (所有 CTCAE 分級)	CTCAE 第 3 級以上 的頻率
血液及淋巴系統異常	單純紅血球再生不良	常見	常見

8.3 上市後經驗

Lynparza 在上市後使用期間，發現有下列不良反應。由於這些反應是由病人自發通報，病人族群人數不明，因此無法準確估計發生率，也無法確立與藥物的因果關係。

免疫系統問題：過敏包含血管性水腫。

皮膚和皮下組織問題：紅斑節結、皮疹、皮膚炎。

肝膽問題：藥物性肝損傷。

9 過量

對於 Lynparza 藥物過量沒有具體的治療，並且還未確立藥物過量的症狀。藥物過量時，醫師應遵循一般支持性措施，並治療病人的症狀。

10 藥理特性

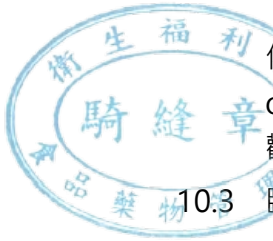
10.1 作用機轉

Lynparza 是聚腺嘌呤二磷酸核糖聚合酶 (PARP) (包括 PARP1、PARP2 和 PARP3) 的抑制劑。PARP 酵素會參與正常細胞功能，例如 DNA 轉錄和 DNA 修復。olaparib 做為單一療法或在含鉑化療之後或新荷爾蒙藥物(novel hormonal agents)施用，均證實會在體外抑制選定腫瘤細胞株的生長，並在人類癌症的小鼠異種移植模型減緩腫瘤生長。在缺乏 BRCA1/2, ATM, 或其他參與 DNA 損傷的同源重組修復基因(HRR) 的細胞株和小鼠腫瘤模型中，olaparib 治療後細胞毒性和抗腫瘤活性增加，且與含鉑療法反應具有關聯性。體外試驗顯示，olaparib 誘發的細胞毒性可能與 PARP 酵素活性抑制及 PARP-DNA 複合物形成有關，造成 DNA 損傷和癌細胞死亡。

攝護腺癌模型的臨床前研究報告指出，PARP 抑制劑併用次世代荷爾蒙藥物時，會產生抗腫瘤複合作用。PARP 會參與雄性素受體 (AR) 訊息傳遞的正向共同調節，若 PARP/AR 訊息傳遞受到共同抑制，將大幅抑制 AR 目標基因。其他臨床前研究報告顯示，NHA 治療會抑制某些 HRR 基因的轉錄，因而透過非遺傳機轉誘發 HRR 缺乏，並提升對 PARP 抑制劑的敏感度。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學



依據119位病人服用olaparib 300 mg單一劑量後，以及109位病人服用每日兩次olaparib 300 mg多次劑量後的資料，來評估olaparib對於心臟再極化的影響。其中未觀察到olaparib對QT間期產生具臨床意義的影響。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變、不孕症

並未進行過olaparib的致癌性試驗。

使用中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞進行體外染色體異常分析及體內大鼠骨髓微核分析顯示，olaparib具誘裂作用。此誘裂作用與olaparib的主要藥理學導致的基因體不穩定性一致，並顯示對人類可能具基因毒性。olaparib在細菌反向突變 (Ames) 檢驗中，不會造成突變。

在生殖力試驗中，從交配前至少14天起，對雌性大鼠口服投予olaparib劑量0.05、0.5及15 mg/kg/天直到懷孕第一週，15 mg/kg/天劑量 (母體全身性暴露量大約是人類建議劑量暴露量 [AUC_{0-24h}] 的7%) 對於交配和生殖率並未造成不良作用。

在雄性生殖力試驗中，對大鼠口服投予olaparib劑量高達40 mg/kg/天 (母體全身性暴露量大約是人類建議劑量暴露量 [AUC_{0-24h}] 的5%)，持續投藥至少70天，對於交配和生殖力並未造成不良作用。

11 藥物動力學特性

單次使用300 mg劑量olaparib錠劑後，幾何平均AUC和C_{max}分別為42.0 µg·h/mL (n=204) 和5.8 µg/mL (n=204)，每日兩次使用300 mg劑量olaparib錠劑後，穩定狀態幾何平均AUC和C_{max}分別為49.0 µg·h/mL (n=227) 和7.7 µg/mL (n=227)。olaparib顯示其藥物動力學與時間相關，在多次用藥後穩定狀態清除率會減少15%。

吸收

口服olaparib後吸收快速，一般情況下會在給藥後1.5小時達到最大血漿濃度中位數。每日兩次300 mg錠劑重複用藥後，在穩定狀態下觀察到AUC平均累積比為1.8。

olaparib在25 mg至450 mg劑量範圍下，全身暴露量 (單一劑量AUC) 大致上隨劑量成比例增加，在同樣劑量範圍下，C_{max}隨劑量成比例增加的幅度略小。

搭配高脂肪飲食服用olaparib會減慢吸收率 (t_{max}延緩2.5小時)，但不會顯著改變

olaparib吸收幅度 (平均AUC大約增加8%)。

分佈

服用單次劑量300 mgolaparib後，olaparib的平均擬似分佈體積 (±標準差) 為158 ± 136 L。olaparib在接近C_{max}約10 µg/mL下，體外蛋白質結合率約為82%。

代謝

體外研究已證實CYP3A4/5是主要負責olaparib代謝的酵素。

女性病人口服¹⁴C-olaparib後，原態olaparib佔血漿循環放射性的絕大部分 (70%)。它可廣泛代謝，原態藥物分別佔尿液和糞便放射性的15%及6%。絕大多數的代謝為氧化反應，後續葡萄糖醛酸化或硫酸鹽接合會產生多種成份。

排除

施用單次300 mg劑量olaparib後，平均血漿末相半衰期 (±標準差) 為14.9 ± 8.2小時，擬似血漿清除率為7.4 ± 3.9 L/h。

單劑¹⁴C-olaparib後，7天收集期內可回收86%的已施用放射性，44%經由尿液，42%經由糞便。絕大多數物質以代謝物形式排出。

藥物交互作用

根據藥物交互作用試驗 (N=57) 所得資料，當 olaparib 併用 itraconazole (一種強效 CYP3A 抑制劑)，olaparib 的 AUC 和 C_{max} 分別增加 170% 及 42%。模擬顯示中效 CYP3A 抑制劑 (fluconazole) 可能使 olaparib 的 AUC 和 C_{max} 分別增加 121% 和 14%。

依據藥物交互作用試驗 (N=22) 所得資料，當 olaparib 併用 rifampicin (一種強效 CYP3A 誘導劑)，olaparib 的 AUC 和 C_{max} 分別降低 87% 及 71%。模擬顯示中效 CYP3A 誘導劑 (efavirenz) 可能使 olaparib 的 AUC 和 C_{max} 分別減少約 60% 和 31%。

體外試驗顯示，olaparib 同時是 CYP3A 抑制劑和誘導劑，並且是 CYP2B6 誘導劑。預測 olaparib 在人體中會是弱效 CYP3A 抑制劑。體外試驗亦顯示，olaparib 是 UGT1A1、BCRP、OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 和 MATE2K 的抑制劑。上述結果的臨床意義不明。在體外，olaparib 是輸出轉運蛋白 P-gp 的受質，並抑制其作用。尚未評估 olaparib 是否有誘導 P-gp 的可能性。

特定族群的藥物動力學

肝功能不全

在一項肝功能不全試驗中，相較於正常肝功能病人，olaparib 用於輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級) 平均 AUC 增加 15%，平均 C_{max} 增加 13%。Olaparib 用於中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 病人時，平均 AUC 增加 8%，平均 C_{max} 降低 13%。輕度和中度肝功能不全不影響 olaparib 的蛋白質結合，因此總血漿中濃度可代表游離的藥物。並無重度肝功能不全病人的資料 (Child-Pugh C 級)。

腎功能不全

在一項腎功能不全試驗中，相較於正常腎功能病人 ($CL_{cr} \geq 81$ mL/min ; N=12)，olaparib 用於輕度腎功能不全病人 (依 Cockcroft-Gault 公式定義 $CL_{cr} = 51-80$ mL/min，N=13) 時，平均 AUC 增加 24% 且 C_{max} 增加 15%；當 olaparib 用於中度腎功能不全病人 ($CL_{cr} = 31-50$ mL/min ; N=13)，則分別增加 44% 及 26%。未有證據顯示 olaparib 的血漿蛋白結合幅度與肌酸酐清除率之間的關係。目前尚無重度腎功能不全或末期腎病 ($CL_{cr} \leq 30$ mL/min) 病人的資料。

12 臨床試驗資料

BRCA 突變晚期卵巢癌之第一線維持治療

SOLO-1 試驗

SOLO-1 是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗，比較 Lynparza 和安慰劑在第一線含鉑化療後，用於 BRCA 突變 (BRCAm) 晚期 (FIGO stage III-IV) 卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌的療效，其中 391 位病人隨機分配 (2:1) 接受每日口服兩次 Lynparza 錠劑 300 mg (n=260) 或安慰劑 (n=131)。治療持續最多 2 年，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止；然而 2 年時有疾病證據，經醫療人員判斷持續治療可能提供後續效益的病人，可接受治療超過 2 年。隨機分配依據第一線含鉑化療的反應分層 (完全或部分反應)。主要療效結果為試驗主持人依實體腫瘤治療反應評估標準 (RECIST) 1.1 版評估之無惡化存活期 (PFS)。

Lynparza 治療病人的年齡中位數為 53 歲 (範圍：29 至 82)，而安慰劑病人為 53 歲 (範圍：31 至 84)。Lynparza 治療組病人中，77% 病人的 ECOG 體能分數為 0，安慰劑組病人中則有 80%。全部病人中，82% 為白種人，15% 為亞洲人，而 82% 的病人最近含鉑療法達到完全反應。絕大多數病人 (n=389) 具有遺傳性 BRCA 突變 (gBRCAm)，2 位病人具有體細胞 BRCA 突變 (sBRCAm)。

本試驗並未納入曾接受過bevacizumab治療的病人，因此沒有關於olaparib用於先前曾接受過bevacizumab治療的病人的療效和安全性資料。

SOLO-1 隨機分配的 391 位病人中，386 位以 BRACAnalysis Test 進行過回溯性或前瞻性檢測，而 383 位病人確認為有害或疑似有害的 gBRCAm 狀態；253 位隨機分配至 Lynparza 組，而 130 位隨機分配至安慰劑組。SOLO-1 隨機分配的 391 位病人中，2 位經試驗性組織測定分析確認僅帶有 sBRCAm。

SOLO-1 證實 Lynparza 相較於安慰劑，試驗主持人評估之 PFS 統計顯著改善，而盲性獨立審查評估亦有一致的結果。在 PFS 分析時，整體存活率 (OS) 資料尚不完整 (21% 的病人死亡)。

表 25：療效結果 – SOLO-1 試驗 (試驗主持人評估)

	Lynparza 錠劑 (n=260)	安慰劑 (n=131)
無惡化存活期 ^a		
事件數 (%)	102 (39%)	96 (73%)
中位數，月	NR	13.8
危險比 ^b (95% CI)	0.30 (0.23-0.41)	
P 值 ^c	<0.0001	

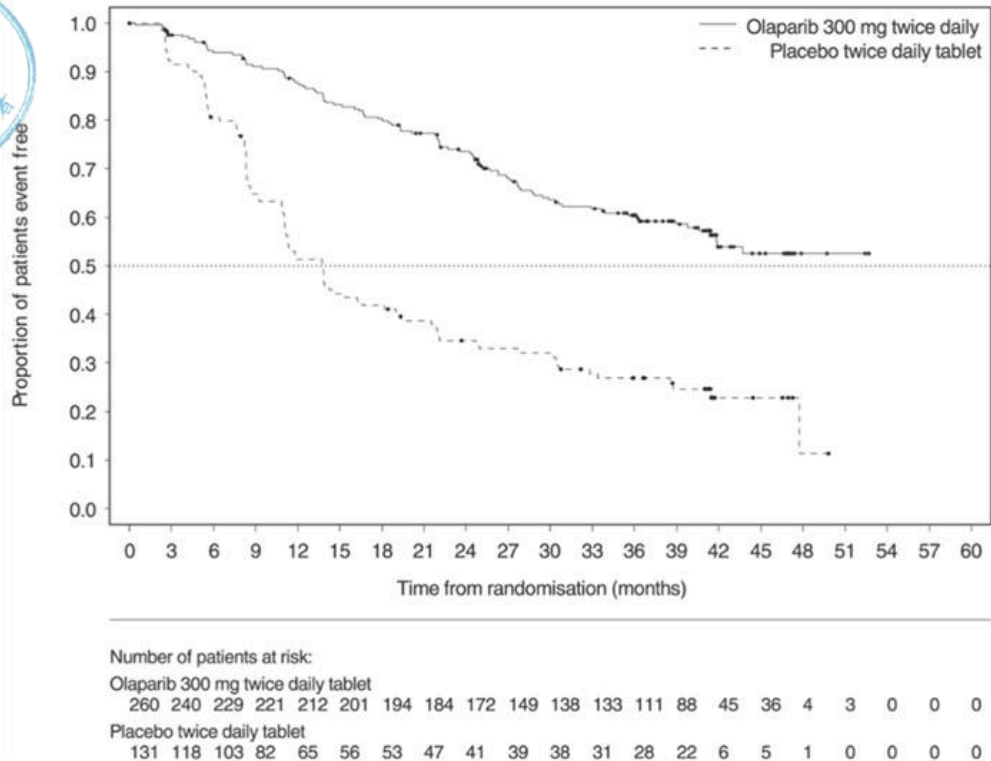
^a. 兩個治療組的追蹤期中位數皆為 41 個月。

^b. 數值 <1 表示 olaparib 較佳。危險比來自 Cox 比例危險模型，該模型將之前含鉑化療的反應 (完全反應相對於部分反應) 視為共變數。

^c. p 值為stratified log-rank test結果。

NR：未達到；CI：信賴區間。

圖 1：SOLO-1 試驗中，試驗主持人評估無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線



併用 Bevacizumab 做為晚期卵巢癌之第一線維持治療

PAOLA-1

PAOLA-1 一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗，比較晚期高度惡性上皮性卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌，在第一線含鉑化療合併 bevacizumab 治療之後，以 Lynparza 併用 bevacizumab 相對於安慰劑/bevacizumab 做為維持治療的療效。隨機分配依據第一線治療結果 (腫瘤減積手術的時間和結果，以及對含鉑化療的反應) 和 tBRCAm 狀態 (依前瞻性當地檢測結果判斷) 進行分層。所有取得的臨床檢體，皆以 MyriadmyChoice[®]CDx 進行回溯性檢測。病人納入條件為已接受手術完全切除，無疾病證據 (NED)，或完成第一線含鉑化療合併 bevacizumab 後達到完全反應 (CR) 或部分反應 (PR)。病人隨機分配 (2:1) 接受每日兩次口服 Lynparza 300 mg 錠劑，併用 bevacizumab 每三週 15 mg/kg (n = 537)，或接受安慰劑/bevacizumab (n = 269)。病人在維持治療中持續接受 bevacizumab，並於最後一劑化療後 3 週以上不超過 9 週內開始 Lynparza 治療。Lynparza 治療持續最多 2 年，或直到原有疾病惡化或無法耐受毒性為止。經主治醫師判斷持續治療可能提供後續效益的病人，可接受治療超過 2 年。bevacizumab 治療持續時間總計達 15 個月，包括併用化療期間，以及維持治療期間。

主要療效結果測量值為試驗主持人依 RECIST 第 1.1 版評估的無惡化存活期 (PFS)。另一項療效評估指標為整體存活期 (OS)。

在意圖治療 (ITT) 族群中觀察到 PFS 有統計上的顯著差異。對已知 HRD 狀態的病人進行了計劃性的 PFS 和 OS 探索性分析。腫瘤為 HRD 陰性的病人 (277/806; 34%) 的 PFS 風險比 (HR) 為 1.00 (95% CI: 0.75, 1.34)，OS 風險比 (HR) 為 1.18 (95% CI: 0.87, 1.60)，顯示臨床效益主要歸因於 HRD 陽性病人中觀察到的結果。表 26、圖 2 和圖 3 總結了 HRD 陽性腫瘤病人的療效結果。

針對 387 位 (48%) 在隨機分配後使用 MyriadmyChoice[®]HRD Plus 腫瘤檢測 HRD 陽性的兩組病人，年齡中位數皆為 58 歲 (範圍 32 至 82 歲)。卵巢癌是兩組病人的主要腫瘤類型，佔 87%；百分之九十五 (95%) 為漿液組織學類型。整體而言，ECOG 體能分數 0 分的病人佔

75%、1 分的病人佔 24%。所有病人先前都接受過第一線含鉑化療合併bevacizumab 治療。篩選時的第一線治療結果顯示，病人在初始減積手術完全切除肉眼可見腫瘤，而無疾病證據（兩組皆為36%）；在階段性減積手術完全切除肉眼可見腫瘤，而無疾病證據/完全反應（兩組皆為 29%）；未完全切除（初始或階段性減積手術）或未接受減積手術，而無疾病證據/完全反應（兩組皆為 16%）；以及部分反應的病人（兩組皆為 19%）。Lynparza/bevacizumab組有62%、安慰劑/bevacizumab 有58%的病人帶有致病性BRCA突變。病人不受手術結果的限制，67% 在初始或階段性減積手術時腫瘤完全清除，33% 仍有殘餘肉眼可見腫瘤。

表 26：療效結果 – PAOLA-1 (HRD 陽性*，試驗主持人評估)

	Lynparza/bevacizumab (n=255)	安慰劑/bevacizumab (n=132)
無惡化存活期*		
事件數 (%)	87 (34%)	92 (70%)
中位數，月	37.2	17.7
危險比 [†] (95% CI)	0.33 (0.25, 0.45)	
整體存活期 [‡]		
事件數 (%)	93 (36%)	69 (52%)
中位數，月	75.2	57.3
危險比 [†] (95% CI)	0.62 (0.45, 0.85)	

* 盲性獨立審查結果與試驗主持人評估的 PFS 一致。

† 使用未分層的 Cox 比例風險模型進行分析。

‡ 基於最終 OS 次族群分析。

CI = 信賴區間

圖 2：PAOLA-1 試驗依試驗主持人評估之無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線(HRD 陽性狀態)

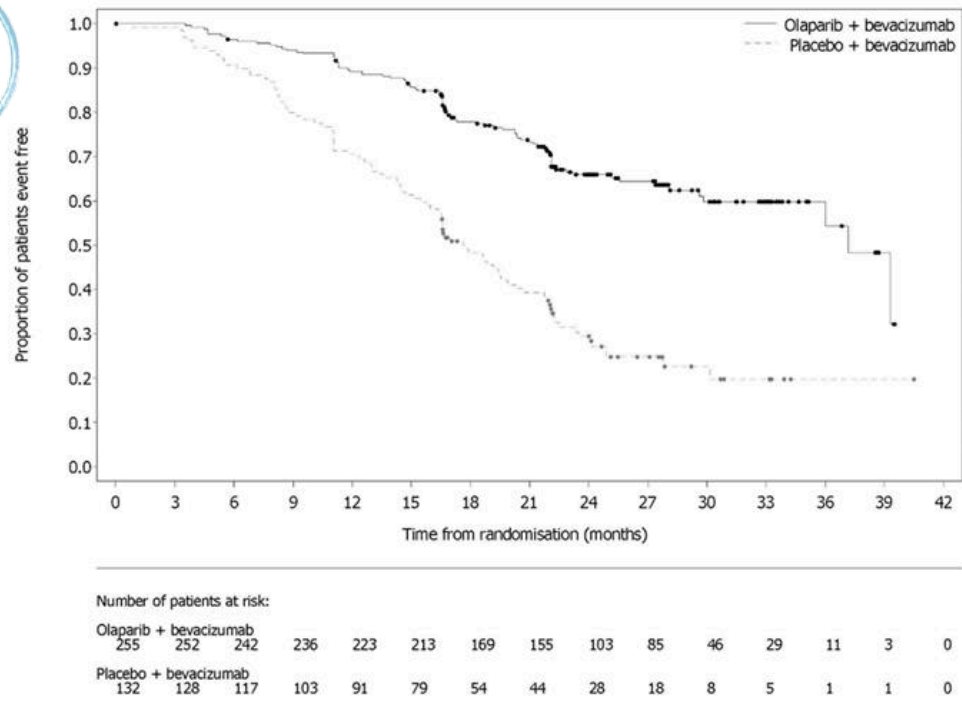
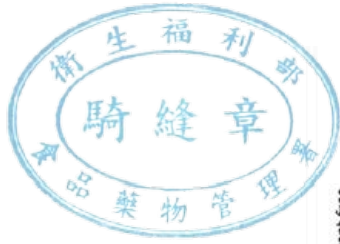
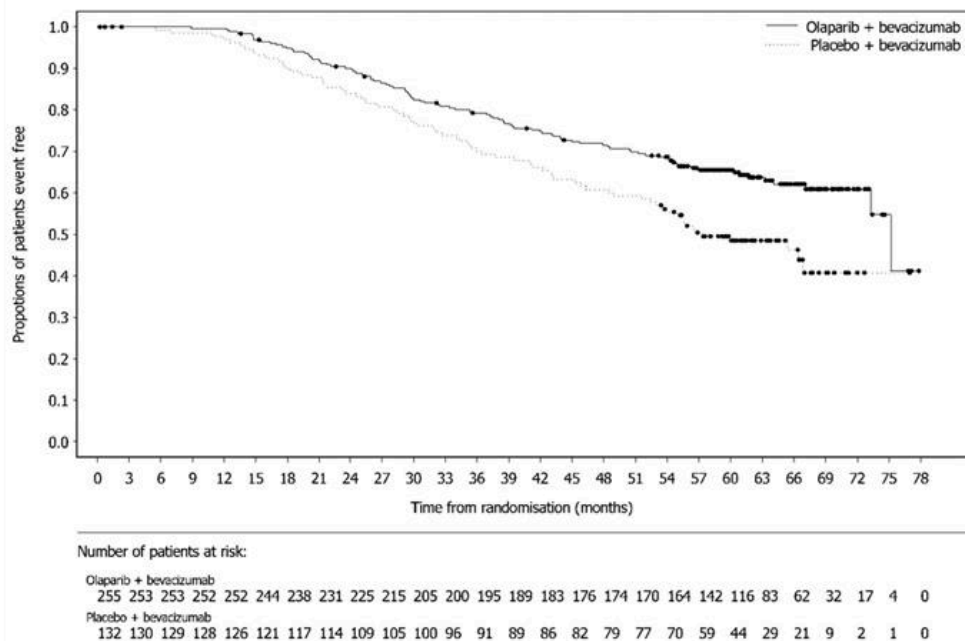


圖3：PAOLA-1 試驗整體存活期的Kaplan-Meier曲線*(HRD 陽性狀態)



* 基於最終 OS 次族群分析。

復發性卵巢癌之維持治療

兩項隨機分配、安慰劑對照、雙盲、多中心試驗，探討 Lynparza 用於對含鉑療法具療效反應的復發性卵巢癌病人的療效。

SOLO-2 試驗

SOLO-2試驗是一項雙盲、安慰劑對照試驗，295名帶有遺傳性 *BRCA* 突變 (*gBRCAm*) 的卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌病人，經隨機分配 (2:1) 分別接受 Lynparza 每日兩次口服錠劑 300 mg 或安慰劑，直到無法耐受毒性或發生疾病惡化為止。隨機分配依之前最後一次接受含

鉑化療之療效反應情況 (完全反應或部分反應) , 以及之前倒數第二次接受含鉑化療的疾病惡化時間 (6-12 個月或 >12 個月) 進行分層。所有病人先前都曾接受至少兩種含鉑療程 , 並且對最近一次的含鉑療程具療效反應 (完全反應或部分反應) 。所有受試者均具有有害或疑似有害的遺傳性 *BRCA* 突變 , 此項突變的認定 , 或依據試驗單位的檢測結果 (n=236) 、或依據中央 Myriad CLIA 的檢測結果 (n=59) , 再以 *BRCA* Analysis CDx 進一步確認 (n=286) 。

主要療效評估指標為試驗主持人依實體腫瘤治療反應評估標準 (RECIST) 1.1 版評估之無惡化存活期 (PFS) 。其他評估指標則包括整體存活期 (OS) 等。

接受 Lynparza 治療病人的年齡中位數為 56 歲 (範圍 : 28 至 83 歲) , 接受安慰劑病人年齡中位數為 56 歲 (範圍 : 39 至 78 歲) 。接受 Lynparza 治療的病人中 , 有 83% 病人的 ECOG 表現分數為 0 , 接受安慰劑病人中則有 78% 。所有病人中 , 89% 為白人 , 其中 17% 收錄自美國或加拿大地區 , 47% 對於他們最近一次的含鉑療程具完全反應 , 40% 之前倒數第二次含鉑療程之無惡化存活期為 6-12 個月。Lynparza 組病人有 17% , 安慰劑組病人有 20% 之前接受 bevacizumab 治療。Lynparza 組病人大約有 44% , 安慰劑組病人有 37% 曾接受 3 線以上含鉑藥品治療。

SOLO-2 試驗結果顯示 , 隨機分配至 Lynparza 組的病人 , 相較於安慰劑組病人 , 試驗主持人評估之無惡化存活期具顯著的改善 (表 27 及圖 4) 。在最終整體存活分析 (完整度為 61%) HR 是 0.74 (95% CI 0.54-1.00; p=0.0537; olaparib 組中位數為 51.7 個月而安慰劑組為 38.8 個月) 沒有統計上的顯著差異 (表 27 及圖 5) 而盲性獨立審查評估亦有一致性的結果。

表 27 : 療效結果 – SOLO-2 試驗 (試驗主持人評估)

	Lynparza 錠劑 (n=196)	安慰劑 (n=99)
無惡化存活期		
事件數 (%)	107 (54.6%)	80 (80.8%)
中位數・月	19.1	5.5
危險比 ^a (95% 信賴區間)	0.30 (0.22, 0.41)	
p 值 ^b	<0.0001	
整體存活期		
事件數 (%)	116(59.2%)	65(65.7%)
中位數・月	51.7	38.8
危險比 ^a (95% 信賴區間)	0.74 (0.54-1.00)	
p 值 ^b	p=0.0537	

^a 危險比源自 stratified proportional hazards model , 依之前最後一次含鉑化療療效反應 (完全反應或部分反應) , 以及之前倒數第二次含鉑化療的疾病惡化時間進行分層。

^b p 值為 stratified log-rank test 結果。

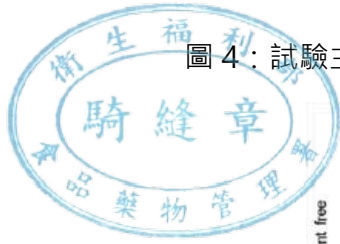


圖 4：試驗主持人評估無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線 – SOLO-2 試驗

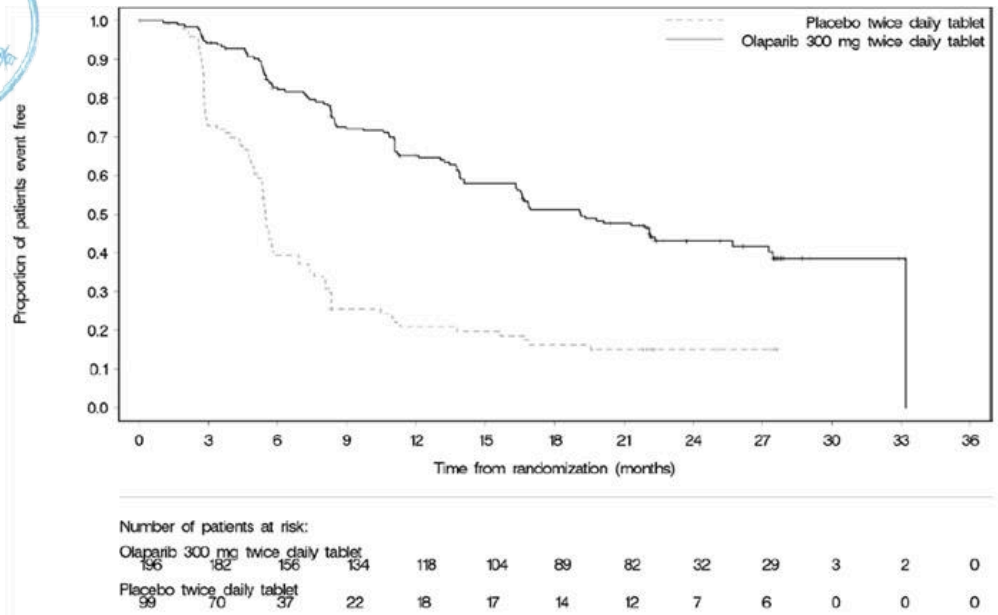
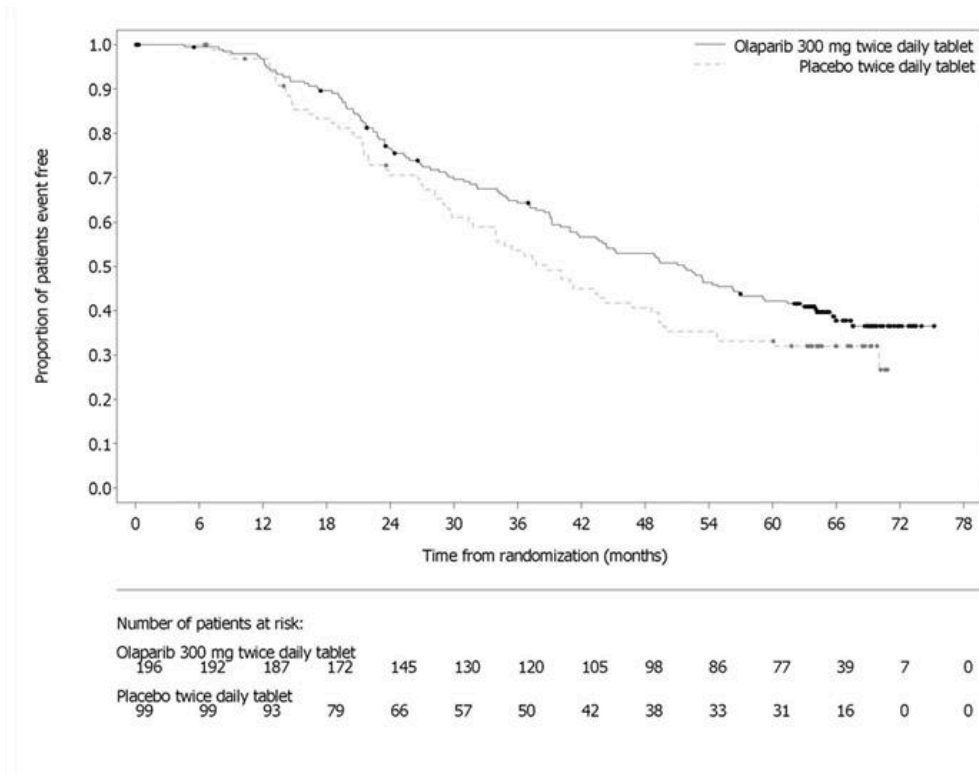


圖5：整體存活期之 Kaplan-Meier 曲線 – SOLO-2 試驗



試驗 19

試驗 19 為一項雙盲、安慰劑對照試驗，265 名對含鉑藥物具敏感性、且先前曾接受 2 種以上含鉑療程的卵巢癌病人，經隨機分配 (1:1) 分別接受每日兩次口服 Lynparza 膠囊 400 mg 或安慰劑，直到無法耐受毒性或發生疾病惡化為止。隨機分配依之前最後一次含鉑化療之療效反應 (完全反應或部分反應)、之前倒數第二次接受含鉑化療的疾病惡化時間 (6-12 個月或 >12 個月) 及族裔 (猶太裔或非猶太裔) 進行分層。本試驗的主要療效評估指標為試驗主持人依 RECIST 1.0 版評估之 無惡化存活期 (PFS)。

接受 Lynparza 治療病人(n=136)的年齡中位數為 58 歲(範圍：21 至 89 歲)，接受安慰劑病人(n=129)年齡中位數為 59 歲(範圍 33 至 84 歲)。接受 Lynparza 治療的病人中，有 81% 的 ECOG 表現分數為 0，接受安慰劑病人中則有 74%。所有病人中，97% 為白人，其中 19% 收錄自美國或加拿大地區，45% 在他們之前最近一次的含鉑療程具完全反應，40% 之前倒數第二次接受含鉑療程之無惡化存活期為 6-12 個月。Lynparza 組病人有 13%，安慰劑組病人有 16% 先前曾接受 bevacizumab 治療。一項針對遺傳性 BRCA 突變狀態的回溯性分析(部分使用 Myriad 檢測)，顯示意圖治療 (ITT) 族群中有 36% (n=96) 病人帶有有害的 *gBRCA* 突變，包括 39% (n=53) 之 Lynparza 組病人，33% (n=43) 安慰劑組病人。

試驗 19 結果顯示，接受 Lynparza 治療的病人，相較於安慰劑組，試驗主持人評估之無惡化存活期具顯著的改善 (表 28 及圖 6)。

表 28：療效結果 - 試驗 19 (試驗主持人評估)

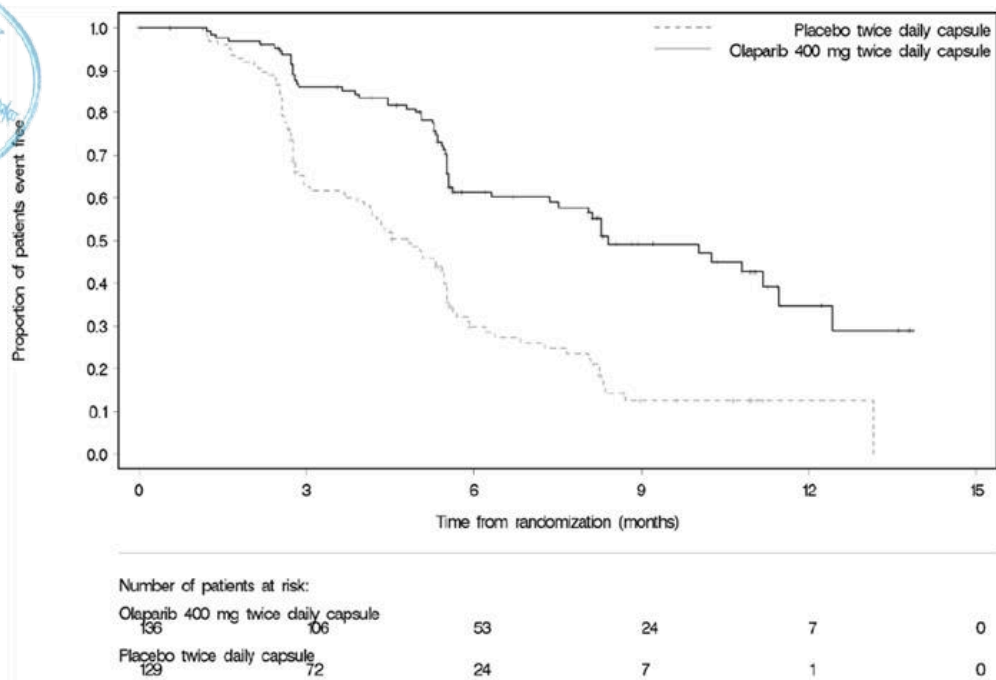
	Lynparza 膠囊 (n=136)	安慰劑 (n=129)
無惡化存活期		
事件數 (%)	60 (44%)	94 (73%)
中位數・月	8.4	4.8
危險比 ^a (95% 信賴區間)	0.35 (0.25, 0.49)	
p 值 ^b	<0.0001	
整體存活期 ^c		
事件數 (%)	98 (72%)	112 (87%)
中位數・月	29.8	27.8
危險比 (95% 信賴區間)	0.73 (0.55, 0.95)	

^a 危險比源自stratified proportional hazards model，依之前最後一次含鉑化療療效反應、之前倒數第二次含鉑化療的疾病惡化時間、及猶太裔與非猶太裔進行分層。

^b p 值為stratified log-rank test結果。

^c 未從事多重分析調整。

圖 6：試驗主持人評估無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線 - 試驗 19



遺傳性BRCA 突變 HER2 陰性高復發風險早期乳癌的術後輔助治療

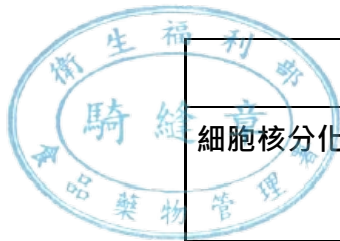
OlympiA 試驗是針對遺傳性 BRCA 突變 HER2 陰性高風險早期乳癌病人進行研究。

OlympiA 是一項隨機分配、雙盲、平行分組、安慰劑對照、多中心第三期試驗，評估 olaparib (每日兩次 300 mg [2 x 150 mg 錠劑])用於遺傳性BRCA1/2 突變 HER2 陰性高風險早期乳癌病人在完成前一線局部治療及術前輔助或輔助化療之後做為輔助治療，相較於安慰劑的療效和安全性。病人必須已完成至少 6 個週期使用蒽環類藥物 (anthracycline)、紫杉醇類藥物或併用這兩類藥物的術前輔助化療或輔助化療。允許曾接受含鉑藥物治療先前癌症 (例如卵巢癌) 或做為乳癌的輔助治療或術前輔助治療。高風險早期乳癌病人定義如下：

- 曾接受術前輔助化療的乳癌病人: TNBC 或荷爾蒙受體陽性病人，必須在乳房及/或切除的淋巴結部位仍有殘餘侵襲性癌症 (未達到病理性完全緩解 [pCR])；此外荷爾蒙受體陽性的病人，依據治療前臨床和治療後病理分期 (CPS), 雌激素受體(ER) 狀態和組織分期CPS&EG 評分必須 ≥ 3 ，組織學分級如表 29 所示。

表 29：納入試驗的早期乳癌分期、受體狀態和等級評分要求*

分期 / 特徵		分數
臨床分期 (治療前)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
病理分期 (治療後)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
接受體狀態	ER 陽性	0
	ER 陰性	1



分期 / 特徵		分數
細胞核分化程度	細胞核分化程度1-2	0
	細胞核分化程度3	1

* 荷爾蒙受體陽性乳癌病人總分需 ≥ 3 。

- 曾接受輔助化療的病人：三陰性乳癌 (TNBC) 病人必須患有淋巴結陽性或淋巴結陰性疾病，伴隨 ≥ 2 公分原發性腫瘤；ER 及/或 PgR 陽性、HER2 陰性病人必須經病理學檢驗確認有 ≥ 4 個陽性淋巴結。

病人按 1 : 1 的比例隨機分配接受 olaparib (n=921) 或安慰劑 (n=915)。隨機分配依分層因子進行分層，包括荷爾蒙受體狀態 (ER 及/或 PgR 陽性 / HER2 陰性；TNBC)、曾接受術前輔助化療及輔助化療、曾接受含鉑藥物治療乳癌 (是；否)。治療持續 1 年，或直到疾病復發或無法耐受毒性為止。病人的腫瘤為 HR 陽性 (ER 及/或 PgR 陽性) 亦接受內分泌療法。

主要評估指標為無侵襲性疾病存活期 (IDFS)，定義為隨機分配開始直到首次復發日期的時間，其中復發定義為局部區域性、遠端復發、對側侵襲性乳癌、新癌症，或因任何原因死亡。次要目標包括 OS、無遠端疾病存活期 (DDFS，定義為隨機分配開始直到證據顯示乳癌首次遠端復發或因任何原因死亡的時間)、新原發性對側乳癌 (侵襲性和非侵襲性) 發生率、新原發性卵巢癌發生率、新原發性輸卵管癌發生率、新原發性腹膜癌發生率，以及 FACIT-倦怠分數和 EORTC QLQ-C30 問卷的病人自訴結果。

使用中央實驗室 Myriad BRACAnalysis[®] 分析或當地的 gBRCA 檢測，以確認是否符合試驗的資格條件。依據當地 gBRCA 檢測結果納入試驗的病人，須提供一份檢體回溯進行

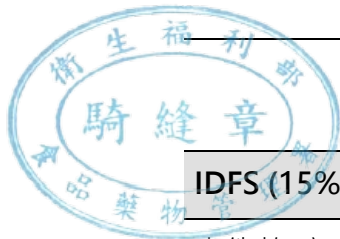
BRACAnalysis[®] 確認檢測 (中國納入的病人除外)。納入 OlympiA 試驗的 1836 名病人中，有 1539 人經由 Myriad BRACAnalysis[®] (事先或回溯方式) 確認 gBRCAm。

人口基本資料和基準點特性，在兩個治療組中分佈平衡。年齡中位數為 42 歲，百分之六十七 (67%) 為白人，29% 為亞裔，2.6% 為黑人。Olaparib 治療組有兩名病人 (0.2%)，安慰劑組有四人 (0.4%) 為男性。百分之六十一 (61%) 的病人為停經前病人，百分之八十九 (89%) 的病人 ECOG 體能狀態 (PS) 為 0 分，11% 為 1 分。百分之八十二 (82%) 的病人患有 TNBC，18% 患有激素受體陽性疾病 (定義為 ER 陽性及/或 PgR 陽性)。百分之五十 (50%) 的病人曾接受術前輔助化療，50% 曾接受輔助化療。百分之九十四 (94%) 的病人接受蒽環類藥物及紫杉醇治療。整體而言有二十六名病人 (26%) 曾接受含鉑藥物治療乳癌。在 olaparib 組和安慰劑組中分別有 87% 和 92% 的 HR 陽性病人接受內分泌合併治療。

本試驗證實 olaparib 治療組的 IDFS 相較於安慰劑組，達到統計顯著且具臨床意義的改善。兩百八十四 (284) 名病人發生 IDFS 事件，其中 olaparib 治療組為 12% 的病人 (遠端 8%、局部/區域性 1.4%、對側侵襲性乳癌 0.9%、繼發非乳房原發性惡性腫瘤 1.2%、死亡 0.2%)，安慰劑組為 20% 病人 (遠端 13%、局部/區域性 2.7%、對側侵襲性乳癌 1.3%、繼發非乳房原發性惡性腫瘤 2.3%、死亡 0%)。在 olaparib 治療組也觀察到 DDFS 相較於安慰劑組，達到統計顯著且具臨床意義的改善。在主要 OS 分析 (10% 資料完整度，DCO 2021 年 7 月 12 日) 中，olaparib 組的 OS 與安慰劑組相比具有統計上的顯著改善 (HR=0.68 [98.5% CI 0.47, 0.97], p 值 =0.0091)。在預先設定於最後一位病人隨機分配後約五年執行的分析中，試驗追蹤時間中位數於 olaparib 組為 6.2 年，安慰劑組為 6.1 年，結果顯示與安慰劑組相比，olaparib 組持續顯示改善 OS 的效果。

基於 FAS 的療效結果如表 30 所示，依分層因子列出的子群體如表 31 所示。

表 30：OlympiA 試驗中 BRCA 突變 HER2 陰性高風險早期乳癌病人的重要療效結果摘要



Olaparib 300 mg 每日兩次
(N=921)

安慰劑
(N=915)

IDFS (15%資料完整度) DCO 2020年3月27日

事件數/病人總數 (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
HR (99.5% CI) ^a	0.58 (0.41, 0.82)	
p 值 (雙側) ^b	0.0000073	
第 3 年未出現侵襲性 疾病的病人百分比 ^c	86 (83, 88)	77 (74, 80)

DDFS (13%資料完整度) DCO 2020年3月27日

事件數/病人總數 (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
HR (99.5% CI) ^a	0.57 (0.39, 0.83)	
p 值 (雙側) ^b	0.0000257	
第 3 年未出現遠端疾 病的病人百分比 (95% CI) ^c	88 (85, 90)	80 (77, 83)

OS (14% 資料完整度) DCO 2024年6月5日 (五年追蹤分析)

事件數/病人總數 (%)	107/921 (12)	143/915 (16)
HR (95% CI) ^a	0.72 (0.56, 0.93)	-
第 3 年存活的病人百 分比 (95% CI) ^c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
第 4 年存活的病人百 分比 (95% CI) ^c	90 (88, 92)	87 (85, 89)
第 5 年存活的病人百 分比 (95% CI) ^c	89 (87, 91)	86 (83, 88)
第 6 年存活的病人百 分比 (95% CI) ^c	88 (85, 90)	83 (80, 86)

a 依據 Cox 比例風險模式，<1 表示 olaparib 相較於安慰劑的風險較低。

b p 值來自分層對數秩檢定。

c 使用 KM 估計值計算百分比。

bd = 每日兩次；CI = 信賴區間；DCO = 資料截止；DDFS = 無遠端疾病存活期；HR = 風險比；IDFS = 無侵襲性疾病存活期；KM = Kaplan-Meier；OS = 整體存活期。

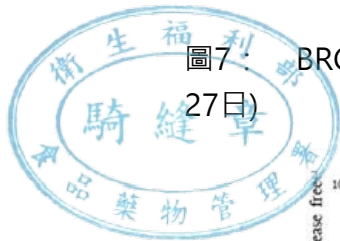


圖 7：BRCA 突變 HER2 陰性高風險早期乳癌病人 IDFS Kaplan-Meier 圖 (DCO 2020年3月27日)

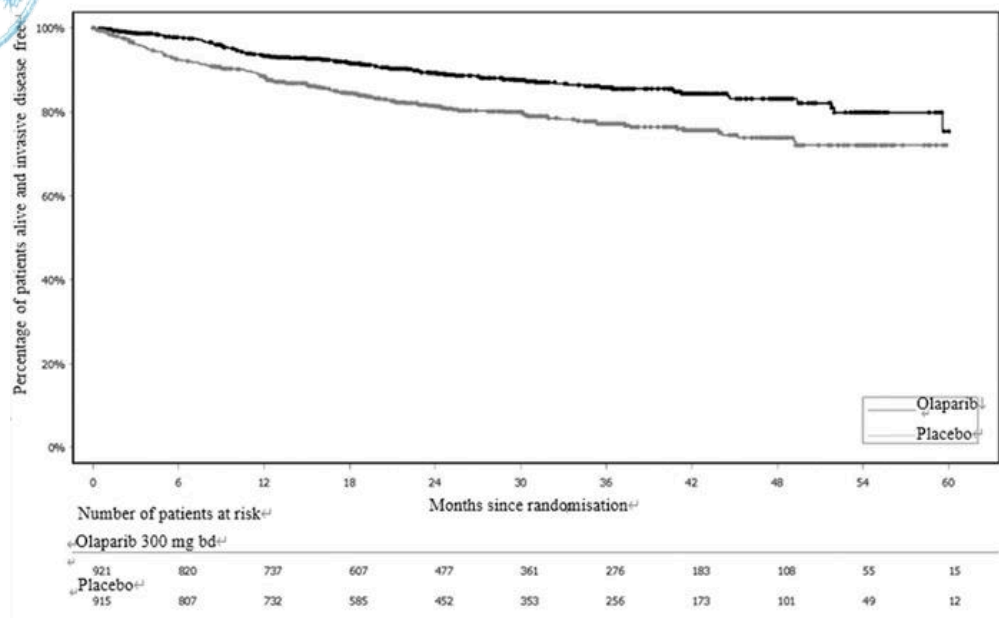


圖 8：BRCA 突變 HER2 陰性高風險早期乳癌病人 DDFS Kaplan-Meier 圖 (DCO 2020年3月27日)

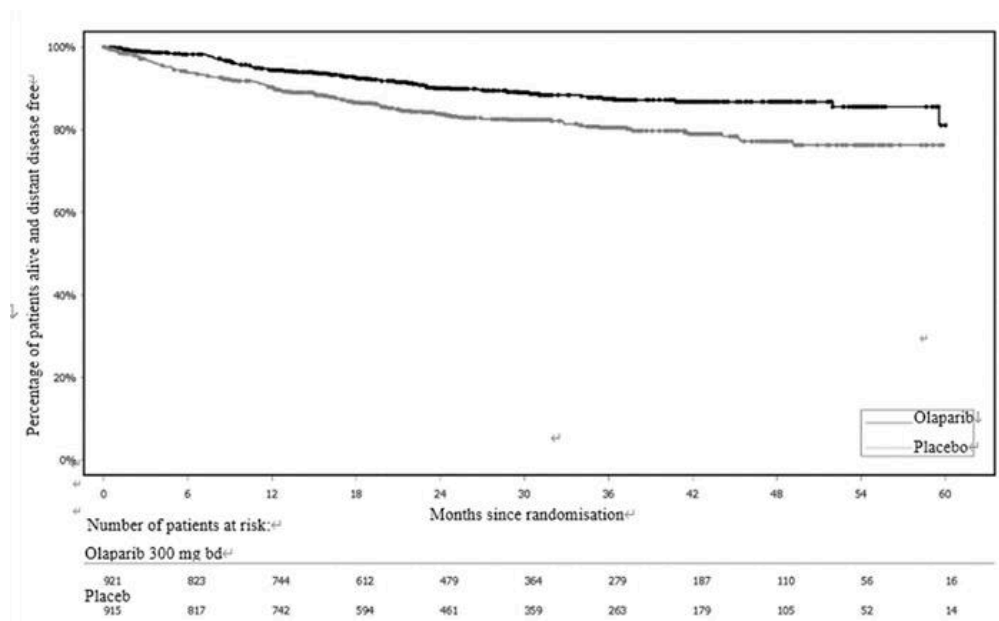


圖 9：BRCA 突變 HER2 陰性高風險早期乳癌病人 OS Kaplan-Meier 圖 (DCO 2024年6月5日)

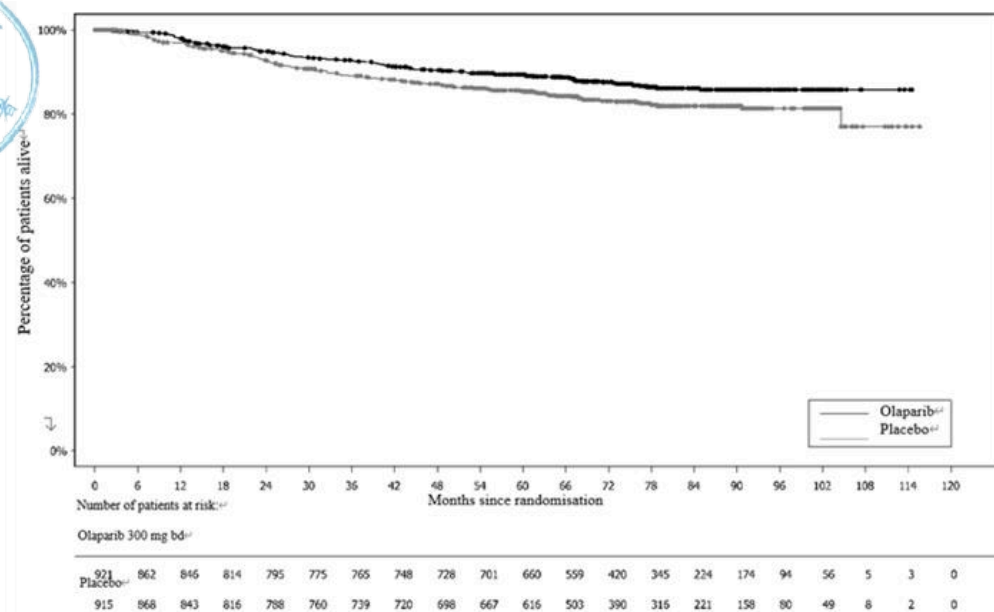
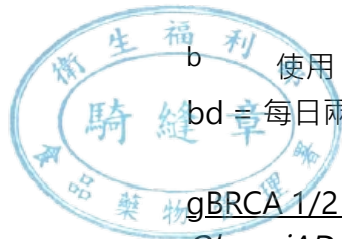


表31：OlympiA 試驗中 BRCA 突變 HER2 陰性高風險早期乳癌病人各子群體的 IDFS

	IDFS 事件數/病人總數 (%)		HR (95% CI)	第 3 年無侵襲性疾病的病人比例 ^b	
			a		
	Olaparib 300 mg 每日兩次 (N=915)	安慰劑 (N=921)		Olaparib 300 mg 每日兩次 (N=915)	安慰劑 (N=921)
激素受體狀態					
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
曾接受術前輔助化療相對於輔助化療					
輔助治療	36/461 (8)	61/455 (13)	0.60 (0.39, 0.90)	89	85
術前輔助治療	70/460 (15)	117/460 (25)	0.56 (0.41, 0.75)	83	68
曾使用含鉑藥物治療					
是	34/247 (14)	43/239 (18)	0.77 (0.49, 1.21)	82	77
否	72/674 (11)	135/676 (20)	0.52 (0.39, 0.69)	87	77

^a 依據 Cox 比例風險模式，<1 表示 olaparib 相較於安慰劑的風險較低。



b 使用 KM 估計值計算百分比。

bd = 每日兩次；CI = 信賴區間；IDFS = 無侵襲性疾病存活期；KM = Kaplan-Meier。

gBRCA 1/2 突變 HER2 (-) 轉移性乳癌之治療

OlympiAD 試驗探討 olaparib 用於單一 gBRCA 基因突變 HER2 (-) 轉移性乳癌治療之療效。本試驗為第三期隨機分配、雙盲、對照試驗，比較 olaparib 每日兩次口服錠劑 300 mg [2 x 150 mg] 與醫師選擇之化療 (capecitabine、eribulin 或 vinorelbine) 的療效。在本試驗中，302 名患有 gBRCAm HER2 (-) 轉移性乳癌且曾接受最多二種轉移性癌症化療的病人接受隨機分配 (2:1：olaparib 治療組 205 名，對照組 97 名)。隨機分配依之前針對轉移性乳癌的化療方式進行分層：雌激素受體 (ER) 和/或黃體素受體 (PgR) 陽性相對於 ER 和 PgR 陰性、是否曾接受含鉑化療、是否曾接受用以治療轉移性乳癌之化療。主要療效評估指標為盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 依實體腫瘤治療反應評估標準 (RECIST) 1.1 版評估之無惡化存活期 (PFS)。次要療效評估指標包括病情再次惡化或死亡的時間 (PFS2)、整體存活期 (OS)、客觀反應率 (ORR) 及健康相關生活品質 (HRQoL)。

所有病人均曾於前導性、術後輔助性或轉移性化療時，接受蔥環類藥物 (除非病人屬於蔥環類藥物禁忌症族群) 及一種紫杉醇類藥物治療。若先前曾接受含鉑化療的病人，必須有含鉑療程期間未發現疾病惡化的證據。若最後一劑發生在隨機分配前的至少 12 個月前，則可接受病人先前曾使用過 (前導性) 術後輔助性的含鉑化療。病人先前不得接受過 olaparib 或其他 PARP 抑制劑治療。ER 和/或 PgR 陽性疾病的病人，須曾經接受至少一種內分泌療法 (術後輔助性或轉移性)，或患有主治醫師認為不適合使用內分泌療法的疾病。病人於最初 24 週每 6 週進行一次腫瘤評估，之後每 12 週一次 (自隨機分配起)，直到客觀評估結果證實放射影像惡化。

本試驗已達成主要目標，即證明 olaparib 治療病人的 PFS 與對照組相比，具有統計顯著及臨床意義的改善。HR 為 0.58 (95% CI 0.43-0.80、 $p=0.0009$ 、olaparib 治療組的中位數為 7 個月，對照組為 4.2 個月) (表32)。

在 PFS2 中也觀察到臨床意義和統計上顯著的改善，HR 為 0.57 (95% CI 0.40-0.83、 $p=0.0033$ 、olaparib 治療組的中位數為 13.2 個月，對照組為 9.3 個月)，顯示接受 olaparib 治療的效益直到使用後續療法時仍然顯著。在可測量的病人群體中 (77%)，olaparib 治療組的 ORR 為 60% (95% CI 52.0-67.4)，對照組為 29% (95% CI 18.3-41.3)。olaparib 治療組起效時間的中位數為 47 天，對照組為 45 天。olaparib 治療組的反應持續時間中位數為 6.4 個月，對照組為 7.1 個月。進行最終整體存活期 (OS) 分析時，OS 的完整度達到 64% (資料截止日期 2017 年 9 月 25 日)。相較於對照組，olaparib 治療組的 OS HR 為 0.90 (95% CI 0.66-1.23、 $p=0.5131$ 、olaparib 治療組的中位數為 19.3 個月，對照組為 17.1 個月)。於設限病人中，olaparib 治療組的追蹤期中位數為 25.3 個月，對照組為 26.3 個月。在病人子群體中觀察到的結果一致。

表 32：OlympiAD 中 gBRCAm HER2 (-) 轉移性乳癌病人之重要療效結果摘要

	Olaparib 300 mg 每日兩次	醫師選擇之化療 ^a
PFS (完整度 77%) — 資料截止日期 2016 年 12 月 9 日		
事件數：病人總數 (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
時間中位數 (月)	7.0	4.2

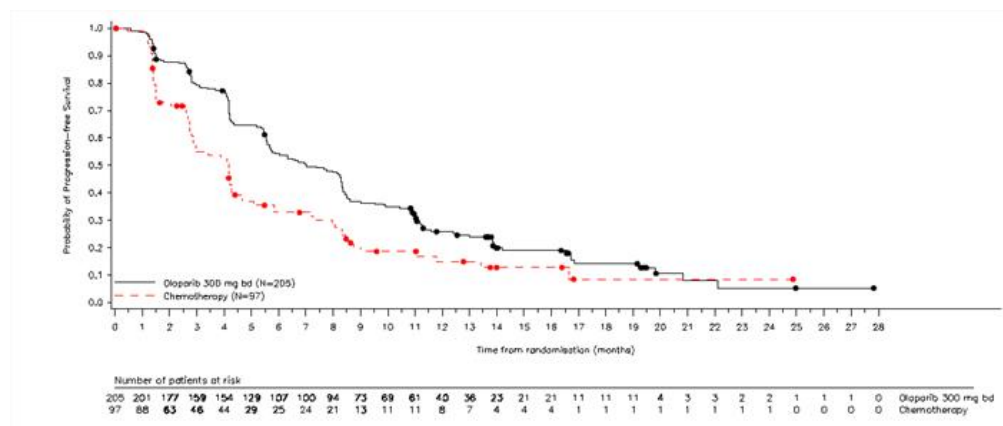
HR (95% CI)	0.58 (0.43-0.80)	
P 值 (雙側)	p=0.0009	
PFS2 (完整度 52%) – 資料截止日期 2016 年 12 月 9 日		
事件數：病人總數 (%)	104:205 (51)	53:97 (55)
時間中位數 (月)	13.2	9.3
HR (95% CI)	0.57 (0.40-0.83)	
P 值 (雙側)	p=0.0033	
OS (完整度 64%) – 資料截止日期 2017 年 9 月 25 日		
事件數：病人總數 (%)	130:205 (63)	62:97 (64) ^b
時間中位數 (月)	19.3	17.1
HR (95% CI)	0.90 (0.66-1.23)	
P 值 (雙側)	p=0.5131	
ORR – 資料截止日期 2016 年 12 月 9 日		
客觀治療反應人數：可測量疾病之病人總數 (%)	100:167 (60)	19:66 (29)
95% CI	52.0 to 67.4	18.3 to 41.3
完全反應 (%)	15:167 (9)	1:66 (2)
部分反應 (%)	85:167 (51)	18:66 (27)

a 醫師選擇之化療包括 capecitabine、eribulin 或 vinorelbine。

b 醫師選擇之化療組中，約十分之一的病人 (8/97; 8.2%) 後續接受 PARP 抑制劑治療。

bd = 每日兩次；CI = 信賴區間；DCO = 資料截止；HR = 危險比；ORR = 客觀治療反應率；OS = 整體存活期；PFS = 無惡化存活期；PFS2 = 病情再次惡化或死亡的時間。

圖 10：OlympiAD：gBRCAm HER2 (-) 轉移性乳癌病人無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線 (完整度 77%)



已觀察到 olaparib 在整體健康狀況/生活品質評分 (採用 0-100分制量表之 EORTC QLQ-C30 問卷) 產生顯著差異 (調整後的平均差異與基準點相差 7.5 分 [95% CI: 2.48-12.44; $p=0.0035$])。olaparib 治療組的整體健康狀況/生活品質評分惡化時間 (較基準點低十分以上) 均達到統計顯著延長 (HR 0.44、95% CI: 0.25-0.77、 $p = 0.0043$ 、olaparib 治療組未達到中位數，對照組中位數為 15.3 個月)。在治療期間，olaparib 治療組的整體健康狀況/生活品質評分在臨床上顯著改善 (較基準點增加十分以上) 的病人比例為 33.7% ($n=69$)，對照組為 13.4% ($n=13$)。

遺傳性 BRCA 突變轉移性胰腺癌的維持治療

Lynparza 的療效在 POLO 進行評估，這是一項隨機 (3:2)、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗。病人納入條件為患有轉移性胰腺癌，且帶有致病性或疑似致病性遺傳性 BRCA 突變 (gBRCAm)，接受第一線含鉑化療至少 16 週後疾病未惡化。病人隨機分配至每日兩次口服 Lynparza 錠劑 300 mg 或安慰劑，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。主要療效結果測量值為 BICR 使用修訂版 RECIST 1.1 評估的 PFS，以評估在進入試驗時有臨床完全反應，後續判定為無疾病證據的病人，若出現新的病灶則判定為惡化。其他療效結果測量值為 OS 和 ORR。總計 154 名病人接受隨機分配，Lynparza 組 92 人，安慰劑組 62 人。年齡中位數為 57 歲 (範圍 36 至 84)；54% 是男性；白人佔 92%、亞裔佔 4%、黑人佔 3%；基準點 ECOG 體能狀態為 0 分 (67%) 或 1 分 (31%)。從初始第一線含鉑化療到隨機分配的時間中位數為 5.8 個月 (範圍 3.4 至 33.4 個月)。百分之七十五 (75%) 的病人接受 FOLFIRINOX 的中位數為 9 個週期 (範圍 4 至 61)，8% 接受 FOLFOX 或 XELOX，4% 接受 GEMOX，3% 接受 gemcitabine 加 cisplatin；49% 對含鉑化療達到完全或部分反應。

所有病人皆帶有致病性或疑似致病性遺傳性 BRCA 突變，突變檢測為僅中央實驗室 ($n = 106$)、僅當地實驗室 ($n = 4$)，或當地加中央實驗室 ($n = 44$)，以 MyriadBRCAAnalysis® 或 BRCAAnalysisCDx® 進行檢測。在 150 名由中央實驗室檢測的病人中，30% 帶有 BRCA1 突變、69% 帶有 BRCA2 突變，1 名病人 (1%) 同時帶有 BRCA1 和 BRCA2 突變。

POLO 試驗的療效結果如表 33 和圖 11 所示。

表 33：POLO 試驗療效結果 (BICR 評估)

	Lynparza 錠劑 (n=92)	安慰劑 (n=62)
無惡化存活期		
事件數 (%) [*]	60 (65%)	44 (71%)
中位數・月 (95% CI)	7.4 (4.1, 11.0)	3.8 (3.5, 4.9)
危險比** (95% CI)	0.53 (0.35, 0.81)	
p 值	0.0035	
整體存活期		
事件數 (%) [*]	61 (66)	47 (76)
中位數・月 (95% CI)	19.0 (15.3, 26.3)	19.2 (14.3, 26.1)
危險比** (95% CI)	0.83 (0.56-1.22)	

p 值	p=0.3487	
具有可測量病灶的病人	n=78	n=52
客觀反應率 (95% CI)	23% (14, 34)	12% (4, 23)
完全反應 (%)	2 (2.6)	0
部分反應 (%)	16 (21)	6 (12)
治療反應持續時間 (DOR)		
時間中位數 (月) (95% CI)	25 (15, NC)	4 (2, NC)

* 事件數：惡化 – Lynparza 55 件、安慰劑 44 件；在 BICR 記錄到惡化前死亡 – Lynparza 5 件、安慰劑 0 件

** 危險比、95% CI，以及對數秩檢定計算的 p 值。

危險比 <1 表示 Lynparza 較佳。

NC = 無法計算

在最終整體存活分析(完整度為70%) HR是0.83 (95% CI 0.56-1.22; p=0.3487; olaparib組中位數為19.0 個月而安慰劑組為 19.2 個月) 沒有統計上的顯著差異。olaparib組和安慰劑組尚在追蹤且存活病人的百分比分別為 28% 和 18%。

圖 11：POLO試驗依BICR評估之無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線

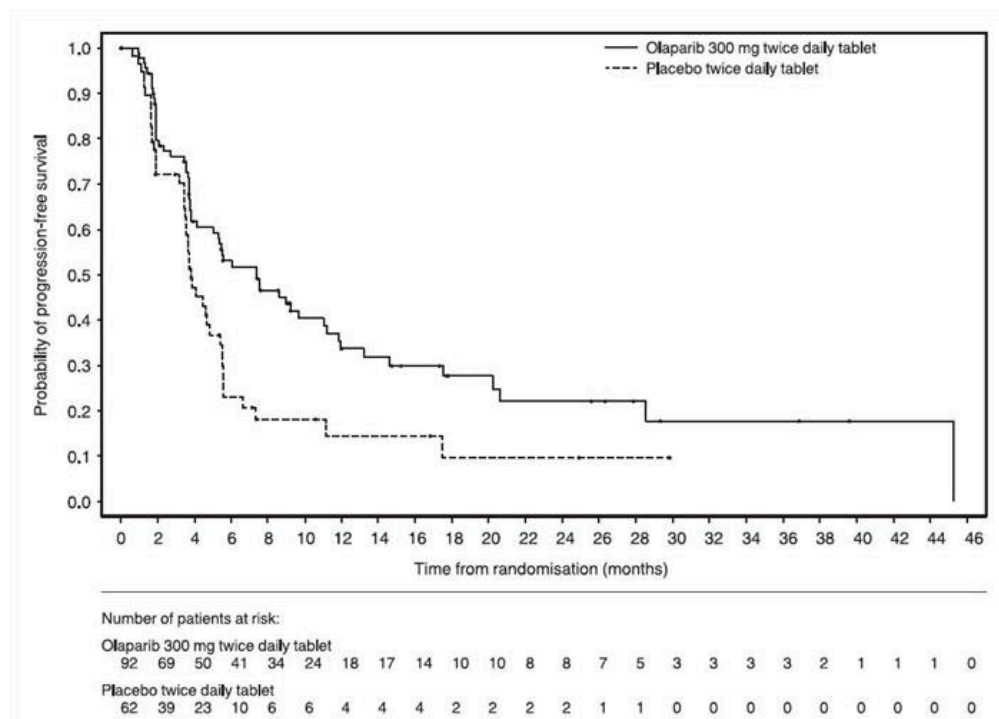
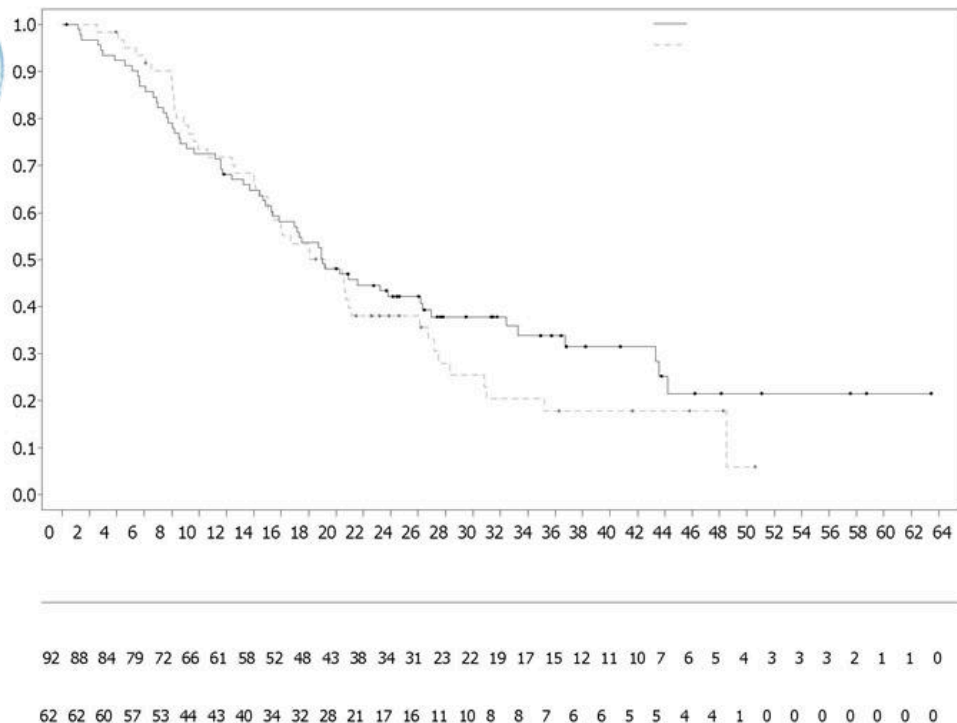


圖 12：整體存活期(完整度70%)之 Kaplan-Meier 曲線– POLO試驗



BRCA1/2突變、去勢治療無效之轉移性攝護腺癌

PROfound 是一項隨機分配、開放性、多中心第三期試驗，評估 Lynparza (每日兩次 300 mg [2 x 150 mg 錠劑]) 用於去勢治療無效的轉移性攝護腺癌 (mCRPC) 男性，相較於試驗主持人選擇之 NHA 對照藥物 ([新型荷爾蒙類藥物] enzalutamide 或 abiraterone acetate) 的療效安全性。

病人須曾接受針對轉移性攝護腺癌及/或CRPC之NHA治療仍疾病惡化。納入Cohort A之病人須有BRCA1或BRCA2基因的致病性或疑似致病性突變。有ATM突變的病人亦在Cohort A中接受隨機分配，但此次族群病人無法呈現出正向的效益風險比。腫瘤具有其他同源重組修復 (HRR) 路徑基因突變之病人則納入Cohort B中接受隨機分配。所有病人持續使用促黃體激素釋放激素 (LHRH) 類似物，或需曾接受雙側睪丸切除術。

試驗依2:1比例隨機分配共387名病人(256 人接受olaparib，131人接受對照藥物)，在Cohort A共有245名病人(162人接受olaparib，83人接受對照藥物)，在Cohort B共有142名病人(94人接受olaparib，48人接受對照藥物)。病人依據先前的taxane治療情形和是否有可量測病灶證據進行分層。治療持續直到疾病惡化，隨機分配至對照藥物的病人在BICR評估放射影像確認疾病惡化時，可選擇轉換至 olaparib。腫瘤有BRCA1或BRCA2突變的病人中，除了3名是依據當地實驗室檢查結果而納入外，其他病人均依據中央實驗室的前瞻性檢查結果而納入試驗。在有BRCA1或BRCA2突變的病人中，olaparib 組和對照藥物組的受試者人口特性資料和基準點特性大致相近，olaparib組的年齡中位數是68歲，對照藥物組是67歲。olaparib 組先前接受過的療法為71% taxane、41% enzalutamide、37% abiraterone acetate，另有 20% 接受過 enzalutamide 以及 abiraterone acetate。對照藥物組先前接受過的療法為60% taxane、50% enzalutamide、36% abiraterone acetate，另有 14% 接受過enzalutamide以及 abiraterone acetate。olaparib 組有 58% 的病人，對照藥物組有 55% 在進入試驗時有可量測病灶。有骨骼、淋巴結、呼吸系統和肝臟轉移的病人比例，在 olaparib 組分別為89%、62%、23%、和12%，對照藥物組分別為 86%、71%、16%、17%。兩個治療組的大多數病人 ECOG 為 0 分或 1 分 (93%)。olaparib 組的基準點疼痛分數 (BPI-SF 最劇烈疼痛) 為 0- <2

(52%)、2-3 (10%) 或 >3 (34%)，對照藥物組為 0-<2 (45%)、2-3 (7%) 或 >3 (45%)。

olaparib 組基準點 PSA 中位數為 57.48 µg/L，對照藥物組為 103.95 µg/L。

本試驗主要療效評估指標為 Cohort A 中 BICR 判斷的放射影像無惡化存活期 (rPFS)，採用 RECIST 1.1 (軟組織) 及攝護腺癌工作小組 (Prostate Cancer Working Group, PCWG3) (骨骼) 的定義。關鍵次要療效評估指標包括 BICR 評估的確認客觀治療反應率 (ORR) (Cohort A)、BICR 評估的 rPFS (Cohort A+B)、疼痛無惡化的持續時間 (TTP) (Cohort A)，以及整體存活期 (OS) (Cohort A)。

本試驗顯示 Cohort A 中 BICR 評估的 rPFS 和最終 OS 在 olaparib 組相較於對照藥物組達統計顯著改善。

本試驗中有 BRCA1 或 BRCA2 突變病人的療效結果列於表 34，顯示 BRCA1/2m 族群中 BICR 評估的 rPFS 在 olaparib 組相較於對照藥物組達統計顯著改善。BRCA1/2m 族群的最終 OS 分析顯示 olaparib 組相較於對照藥物組在數字上呈現統計顯著改善。

表 34：PROfound 試驗中帶有 BRCA1/2m 的 mCRPC 病人的關鍵療效結果

	Olaparib 300mg 每日兩次 (N=102)	試驗主持人選擇之NHA (N=58)
BICR評估的rPFS ^{a,b,c} 數據截止日 2019/06/04		
事件數/病人總數 (%)	62/102 (61) ^c	51/58 (88) ^c
rPFS中位數(95% CI)[月]	9.8 (7.6, 11.3)	3.0 (1.8, 3.6)
HR (95% CI)	0.22 (0.15, 0.32)	
BICR評估的確認ORR ^a		
客觀治療反應人數/基準點有 可量測病灶病人總數 (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
勝算比 (Odds ratio) (95% CI)	NC (NC, NC)	
整體存活期(OS) ^a 數據截止日2020/03/20 ^c		
事件數/病人總數 (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
OS中位數(95% CI)[月]	20.1 (17.4, 26.8)	14.4 (10.7, 18.9)
HR (95% CI)	0.63 (0.42, 0.95)	

a 非經多重檢定控制

b rPFS 71% maturity

c HR 和 CI 使用 Cox proportional hazards model 計算

圖 13：BRCA1/2m 族群：rPFS 的 Kaplan-Meier 圖 (依據 BICR)

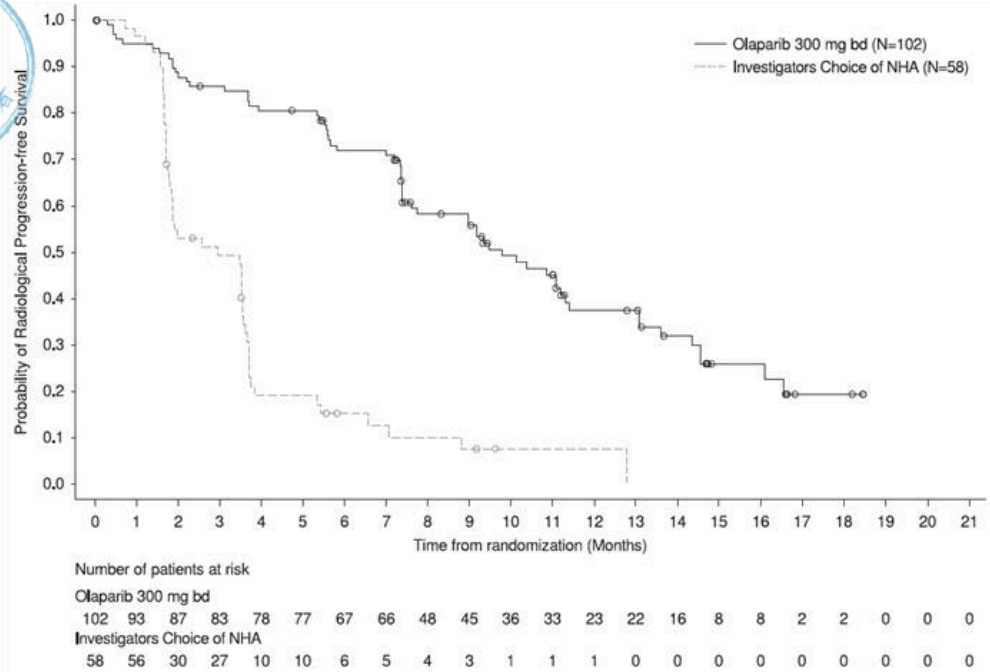
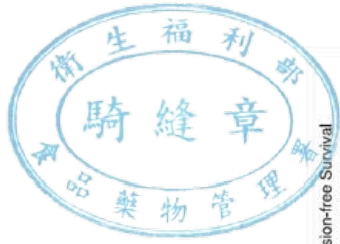
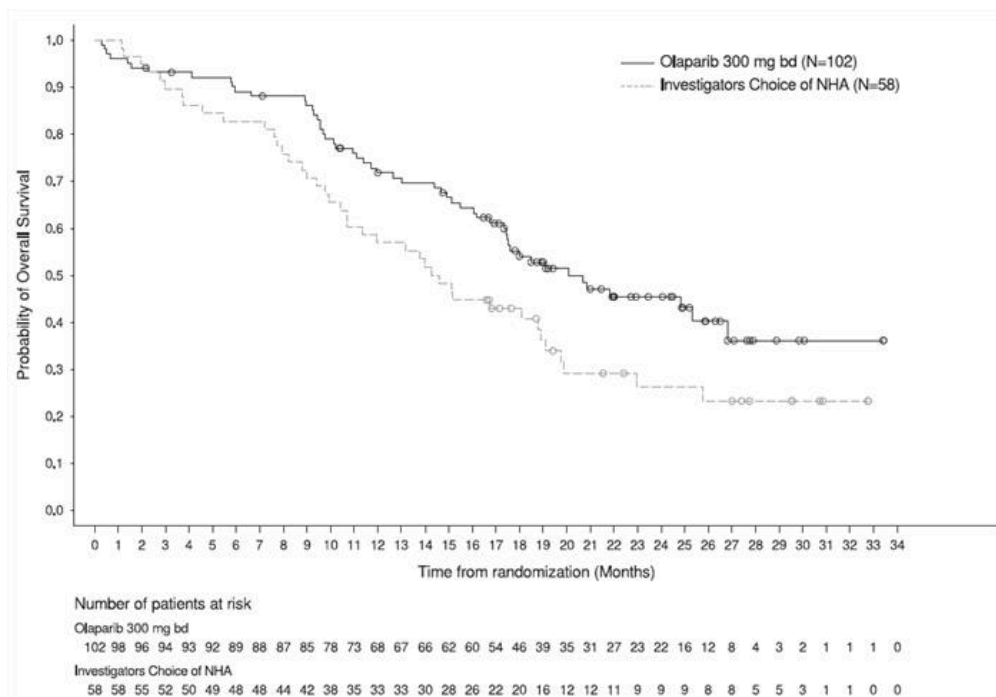


圖14：BRCA1/2m族群: OS的Kaplan-Meier圖



轉移性去勢療法抗性攝護腺癌的治療

兩項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，分別針對第一線 mCRPC 治療情境 (PROpel) 及曾接受 taxane 之 mCRPC 病人 (試驗 8)，探討 Lynparza 治療對轉移性去勢療法抗性攝護腺癌 (mCRPC) 病人的療效。兩項試驗皆以 Lynparza 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone。

第一線 mCRPC 治療情境的 PROpel 試驗

PROpel 是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心的第三期試驗，比較 Lynparza (每日兩次 300 mg [2 x 150 mg 錠劑]) 併用 abiraterone (每日一次 1000 mg [2 x 500 mg 錠劑]) 相較

於安慰劑加上 abiraterone 治療 mCRPC 病人的療效。兩組病人也接受每日兩次 prednisone 或 prednisolone 5 mg。

這項試驗隨機分配 796 名病人 (按 1:1 比例隨機分配；399 人接受 olaparib/abiraterone：397 人接受安慰劑/abiraterone)。這些病人皆經由組織學證實有攝護腺腺癌及轉移狀態，定義為骨骼或 CT/MRI 掃描結果記錄到至少一處轉移性病灶，且病人未在 mCRPC 狀態下使用化學治療或新型荷爾蒙類藥物(NHA)治療。在 mCRPC 階段之前，允許使用 NHA (不包括 abiraterone) 治療，但治療期間不能有 PSA 惡化 (臨床或放射影像評估) 且在隨機分配前至少 12 個月停止治療。也允許使用第一代抗雄性素藥物 (例如 bicalutamide、nilutamide、flutamide) 治療，但必須經過 4 週的廓清期。在局部攝護腺癌的術前輔助/輔助治療期間及轉移性荷爾蒙敏感型攝護腺癌 (mHSPC) 階段，允許使用 Docetaxel 治療，但治療期間或之後未立即出現疾病惡化的表徵。所有病人都持續接受促性腺素釋放激素 (GnRH) 類似物或先前已接受雙側睪丸切除術。病人依轉移 (僅骨骼、內臟或其他部位) 及 mHSPC 階段的 docetaxel 治療 (是或否) 進行分層。持續治療直到疾病惡化，或無法耐受毒性為止。

基本資料和基準點特性在兩個治療組皆平衡分佈。整體病人的年齡中位數為 69 歲，大多數病人 (71%) ≥ 65 歲。21 名 (3%) 病人在局部攝護腺癌的術前輔助/輔助治療期間曾接受 docetaxel 治療，180 名 (23%) 病人在 mHSPC 階段曾接受 docetaxel 治療。總計 434 名 (55%) 病人有骨轉移 (骨轉移且無其他遠端部位)，105 名 (13%) 病人發生內臟轉移 (肝、肺等器官的遠端軟組織轉移) 和 257 名 (32%) 病人有其他轉移 (這可能包括，例如，有骨轉移和遠端淋巴結或僅在遠端淋巴結中存在病灶的病人)。兩個治療組的大多數病人 (70%) ECOG 體能狀態為 0 分。

HRR 基因突變狀態使用 ctDNA 及腫瘤組織檢測進行回溯性評估。經 ctDNA 及腫瘤組織判定，接受檢測的病人分別有 198 名及 118 名為 HRRm。HRRm 病人在兩個治療組皆平衡分佈。

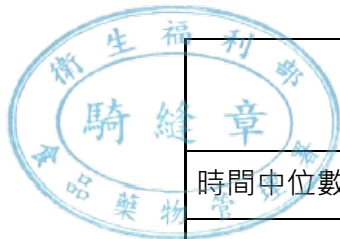
主要療效評估指標為 rPFS，定義是隨機分配後至試驗主持人依據 RECIST 1.1 版及 PCWG-3 標準 (骨骼) 評估判定惡化的時間。重大次要療效評估指標為整體存活期 (OS)。其他次要評估指標包括 PFS2、TFST、HRQoL。

在 rPFS 期中分析時，相較於安慰劑/abiraterone 組，olaparib/abiraterone 組經試驗主持人評估的放射學疾病惡化或死亡風險有統計顯著且具臨床意義的改善，HR 0.66；95% CI 0.54，0.81； $p < 0.0001$ ；olaparib/abiraterone 組的 rPFS 中位數為 24.8 個月，而安慰劑/abiraterone 組則為 16.6 個月。經盲性獨立委員會 (BICR) 評估的 rPFS 敏感度分析結果與試驗主持人評估的分析結果一致，HR 0.61；95% CI 0.49，0.74； $p < 0.0001$ ；olaparib/abiraterone 組的 rPFS 中位數為 27.6 個月，而安慰劑/abiraterone 組則為 16.4 個月。

在所有預先定義的子群組中，olaparib/abiraterone 組與安慰劑/abiraterone 組比較的次族群分析結果與整體結果一致，包括是否在 mHSPC 階段曾接受 taxane 的病人、基準點時出現不同轉移病灶的病人 (僅骨骼、內臟或其他部位)，以及是否有 HRRm 的病人。

表 35：PROpel 試驗治療第一線 mCRPC 病人的療效結果摘要

	Olaparib/abiraterone N = 399	安慰劑/abiraterone N = 397
rPFS (經試驗主持人評估) (50% 資料完整度) (2021 年 7 月 30 日)		
事件數/病人總數 (%)	168/399 (42.1)	226/397 (56.9)



	Olaparib/abiraterone N = 399	安慰劑/abiraterone N = 397
時間中位數 (95% CI) (月)	24.8 (20.5, 27.6)	16.6 (13.9, 19.2)
HR (95% CI) ^a	0.66 (0.54, 0.81)	
p 值 ^b	<0.0001	
期中 OS (40% 資料完整度) (2022 年 3 月 14 日)		
事件數/病人總數 (%)	148/399 (37.1)	171/397 (43.1)
時間中位數 (95% CI) (月)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (95% CI) ^a	0.83 (0.66, 1.03)	
p 值 ^b	p=0.1126	
36 個月存活百分比 (95% CI) _c	57.1 (50.6, 63.0)	51.6 (45.5, 57.3)

^a HR 及 CI 計算採用 Cox 比例危險模型，依主要合併方法選擇的變項進行調整，包括：轉移及 mHSPC 階段的 docetaxel 治療。使用 Efron 方法處理重複值 (ties)。HR <1 表示每日兩次 olaparib 300 mg 較佳。

^b 雙側 p 值計算採用依主要合併方法選擇之相同變項分層的對數秩檢定。

^c 使用 Kaplan-Meier 方法計算。

表36：經試驗主持人評估之次族群rPFS-PROpel (2021年7月30日)

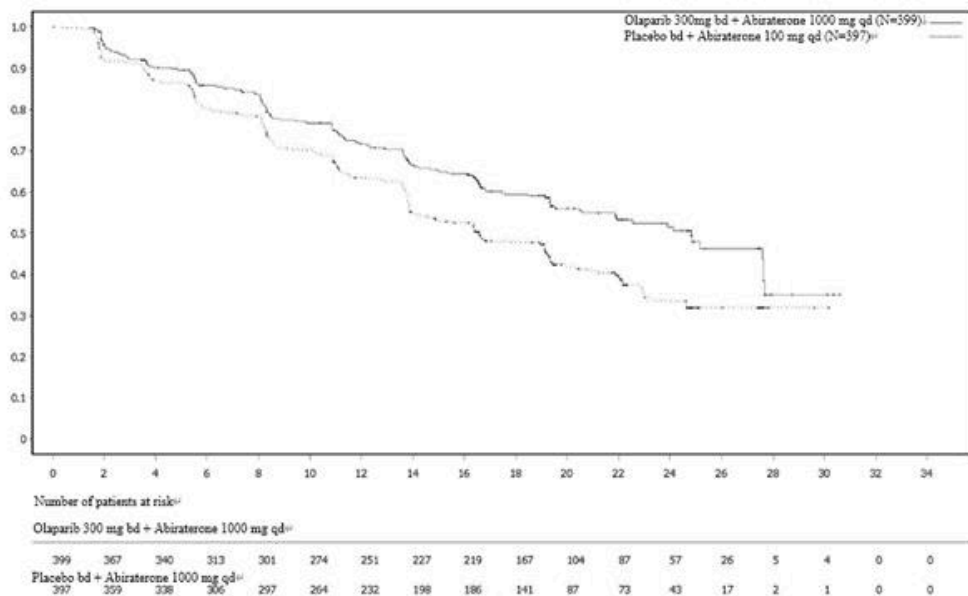
	Olaparib/abiraterone	安慰劑/abiraterone
rPFS (經試驗主持人評估)		
整合HRRm次族群分析 ^a		
HRRm	N=111	N=115
事件數/病人總數 (%)	43/111 (38.7)	73/115 (63.5)
時間中位數 (月)	NC	13.86
HR (95% CI) ^b	0.50 (0.34, 0.73)	
非HRRm	N=279	N=273
事件數/病人總數 (%)	119/279 (42.7)	149/273 (54.6)
時間中位數 (月)	24.11	18.96
HR (95% CI) ^b	0.76 (0.60, 0.97)	
整合 BRCAm次族群分析 ^a		

BRCAm	N=47	N=38
事件數/病人總數 (%)	14/47 (29.8)	28/38 (73.7)
時間中位數 (月)	NC	8.38
HR (95% CI) ^b	0.23 (0.12, 0.43)	
Non-BRCAm	N=343	N=350
事件數/病人總數 (%)	148/343 (43.1)	194/350 (55.4)
時間中位數 (月)	24.11	18.96
HR (95% CI) ^b	0.76 (0.61, 0.94)	

a. 整合次族群係依據 ctDNA 及組織分組。

b. 採用 Cox 比例危險模型進行分析，包括治療組條件、次族群因子和次族群與治療的交互作用。使用剖面似然法計算信賴區間。HR < 1 表示每日兩次 olaparib 300 mg 較佳。

圖 15：PROpel：rPFS 的 Kaplan-Meier 圖



曾接受 taxane 之 mCRPC 病人的試驗 8

試驗 8 分為兩個部分。A 部分是一項開放標記的安全性導入試驗，評估 olaparib 併用每日一次 abiraterone 1000 mg 的劑量選擇、安全性、耐受性和藥物動力學。B 部分是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心的第二期試驗，針對曾接受最多兩線的化療 (包括 docetaxel) 但未曾接受過 NHA 的 mCRPC 病人，比較 Lynparza (每日兩次 300 mg [2 x 150 mg 錠劑]) 併用 abiraterone (每天一次 1000 mg [2 x 500 mg 錠劑]) 相較於安慰劑加上 abiraterone 治療的療效。兩組病人也接受每日兩次 prednisone 或 prednisolone 5 mg。病人若因無法耐受毒性而停用 docetaxel 且未完成整個療程，只要曾接受過至少 2 個週期的化療，仍有資格參加本試驗。所有病人都持續接受 GnRH 類似物或已接受雙側睪丸切除術。B 部分納入的 171 名病人中，142 人接受隨機分配 (按 1:1 比例隨機分配；71 人接受 olaparib/abiraterone：71 人接受安慰劑/abiraterone)。所有隨機分配的病人都接受了至少一劑試驗治療。

本試驗的主要評估指標 (B 部分) 為試驗主持人採用 RECIST 1.1 (軟組織) 及 PCWG-2 (骨骼) 判定的 rPFS。次要評估指標包括 PFS2、OS、TFST。本試驗結果顯示，相較於安慰劑/abiraterone 組，olaparib/abiraterone 組經試驗主持人評估的 rPFS 達到統計顯著且具臨床意義的改善。

表 37：試驗 8 中曾接受 taxane 之 mCRPC 病人的主要療效結果摘要

	Olaparib/abiraterone N=71	安慰劑/abiraterone N=71
rPFS (經試驗主持人評估)		
事件數/病人總數 (%)	46/71 (65)	54/71 (76.1)
時間中位數 (月)	14	8.2
HR (95% CI)	0.65 (0.44, 0.97)	
p 值 (雙側)	p=0.034	
OS (62% 資料完整度)		
事件數/病人總數 (%)	43/71 (60.6)	45/71 (63.4)
時間中位數 (月)	23	21
HR (95% CI)	0.91 (0.60, 1.38)	

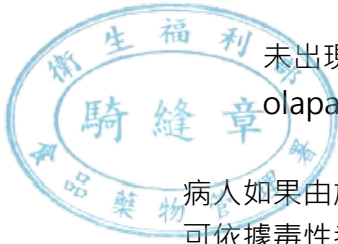
併用 durvalumab 作為晚期或復發性子宮內膜癌的第一線維持治療

晚期或復發性子宮內膜癌 DUO-E 試驗

DUO-E 是一項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照的第三期試驗，研究晚期或復發性子宮內膜癌病人接受第一線含鉑化療併用 durvalumab，接續 durvalumab 維持治療 (併用或未併用 olaparib)。對於疾病復發的病人，先前的化療必須用於輔助治療，且從最後一次化療日到後續復發日期至少相隔 12 個月，才允許納入試驗。試驗中納入所有組織學類型的上皮子宮內膜癌病人，包括癌肉瘤(carcinosarcomas)。排除子宮內膜肉瘤 (sarcoma) 的病人。

隨機分配的分層因子包括腫瘤組織的錯配修復 (mismatch repair, MMR) 狀態 (功能正常或缺陷)、疾病狀態 (復發或新診斷)、地理區域 (亞洲或全球其他地區)。病人按 1:1:1 的比例隨機分配至以下任一組別：

- 含鉑化療：每 3 週一次含鉑化療 (paclitaxel 和 carboplatin)，最多 6 個週期，以及每 3 週一次 durvalumab 安慰劑。完成化療後，未出現客觀疾病惡化的病人每 4 週一次接受 durvalumab 安慰劑，以及每日兩錠 olaparib 安慰劑，作為維持治療，直到疾病惡化。
- 含鉑化療 + durvalumab：每 3 週一次含鉑化療 (paclitaxel 和 carboplatin)，最多 6 個週期，以及每 3 週一次 durvalumab 1120 mg。完成化療後，未出現客觀疾病惡化的病人每 4 週一次接受 durvalumab 1500 mg，以及每日兩錠 olaparib 安慰劑，作為維持治療，直到疾病惡化。
- 含鉑化療 + durvalumab + olaparib：每 3 週一次含鉑化療 (paclitaxel 和 carboplatin)，最多 6 個週期，以及每 3 週一次 durvalumab 1120 mg。完成化療後，



未出現客觀疾病惡化的病人每 4 週一次接受 durvalumab 1500 mg，以及每日兩錠 olaparib 300 mg，作為維持治療，直到疾病惡化。

病人如果由於疾病惡化以外的原因停用任一藥品 (olaparib/安慰劑或 durvalumab/安慰劑)，可依據毒性考量及試驗主持人的判斷，必要時繼續使用其他藥品進行治療。

持續治療直到發生 RECIST v1.1 定義的疾病惡化或無法耐受的毒性。自隨機分配起，最初 18 週每 9 週進行一次腫瘤狀態評估，之後每 12 週進行。

最後共納入 718 名病人進行隨機分配。人口學資料和基準點特性，在各治療組別皆平衡分佈。基準點人口學資料如下：年齡中位數 64 歲 (範圍：22 至 86 歲)；47% 為 65 歲以上；57% 是白人、30% 是亞裔、5% 是黑人或非裔美國人。疾病特性如下：ECOG 體能狀態為 0 (67%) 或 1 (33%)；47% 為新診斷，53% 為疾病復發；80% 的腫瘤狀態為 pMMR，20% 為 dMMR。組織學亞型包括類子宮內膜 (60%)、漿液性 (21%)、癌肉瘤 (7%)、混合型上皮細胞 (4%)、透明細胞 (3%)、未分化 (2%)、黏液性 (<1%) 及其他類型 (3%)。

主要評估指標為 PFS，定義是隨機分配後直到試驗主持人依據 RECIST 1.1 版評估判定的惡化或死亡時間。納入檢定策略之次要療效指標包括 OS。

試驗結果顯示，相較於含鉑化療單一療法，接受含鉑化療 + durvalumab + olaparib 治療的病人，PFS 達到統計顯著改善 (請見表 38、圖 16 和 17)。由 BICR 評估的 PFS 結果一致。資料截止病人的追蹤期中位數方面，含鉑化療 + durvalumab + olaparib 組為 15.4 個月，含鉑化療組為 12.6 個月。在 PFS 分析時，期中 OS 資料成熟度為 28%，718 名病人中有 199 人發生事件。

表 38：DUO-E 試驗晚期或復發性子宮內膜癌病人的療效結果摘要

	含鉑化療 + durvalumab + olaparib N=239	含鉑化療 + durvalumab N=238	含鉑化療 N=241
PFS (試驗主持人的評估) (2023 年 4 月 12 日)			
事件數/病人總數 (%)	126/239 (52.7)	139/238 (58.4)	173/241 (71.8)
中位數 ^a (95% CI) (月)	15.1 (12.6, 20.7)	10.2 (9.7, 14.7)	9.6 (9.0, 9.9)
HR ^b (95% CI)	0.55 (0.43, 0.69)	0.71 (0.57, 0.89)	-
p 值 ^c	<0.0001	0.003	-
OS (2023 年 4 月 12 日)			
事件數/病人總數 (%)	52/239 (21.8)	65/238 (27.3)	82/241 (34.0)
中位數 ^a (95% CI) (月)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	25.9 (23.9, NR)
HR ^b (95% CI)	0.59 (0.42, 0.83)	0.77 (0.56, 1.07)	-

p 值 c,d	0.003 (NS)	0.120 (NS)	-
---------	------------	------------	---

在預先規劃的PFS探索性比較中，含鉑化療 + durvalumab + olaparib 與含鉑化療 + durvalumab 的 HR 為 0.78 (95% CI 0.61, 0.99)。

^a 使用 Kaplan-Meier 方法計算。

^b HR 低於 1 表示含鉑化療 + durvalumab + olaparib 組或含鉑化療 + durvalumab 組優於含鉑化療組。

^c 使用對數秩檢定計算的 p 值。

^d 含鉑化療 + durvalumab + olaparib 相較於含鉑化療的雙側顯著水準為 0.0006，含鉑化療 + durvalumab 相較於含鉑化療的雙側顯著水準為 0.0011，未達到統計顯著。

^e 治療反應：最佳客觀反應為經確認的完全反應或部分反應。

CI = 信賴區間；HR = 風險比；NR = 未達到；NS = 未達統計顯著；ORR = 客觀反應率；OS = 整體存活期；PFS = 無惡化存活期。

圖 16：DUO-E 試驗的 PFS Kaplan-Meier 曲線

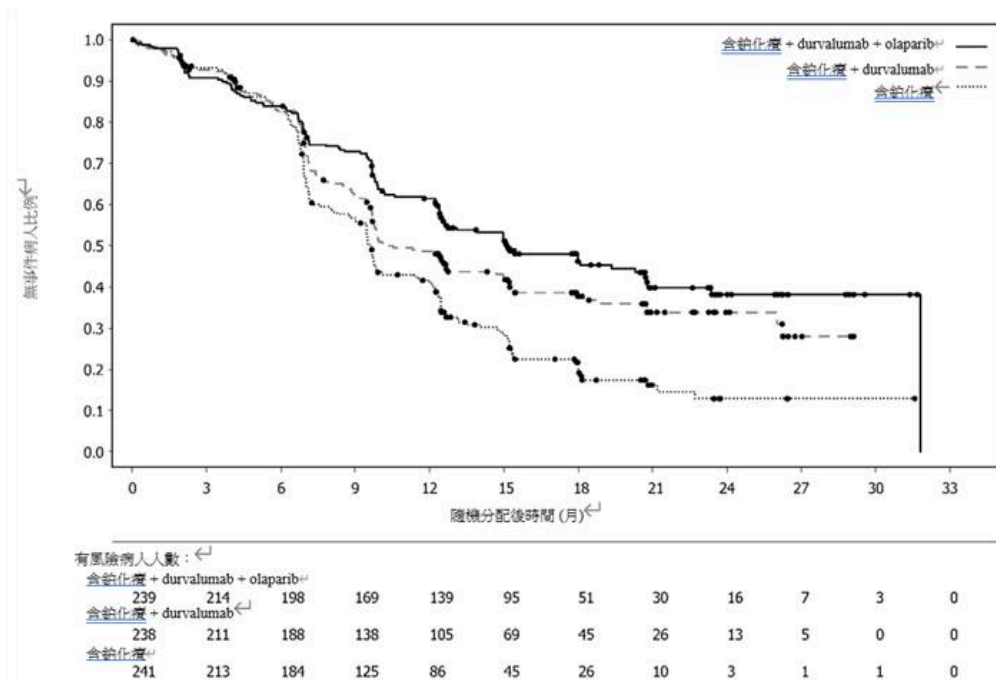
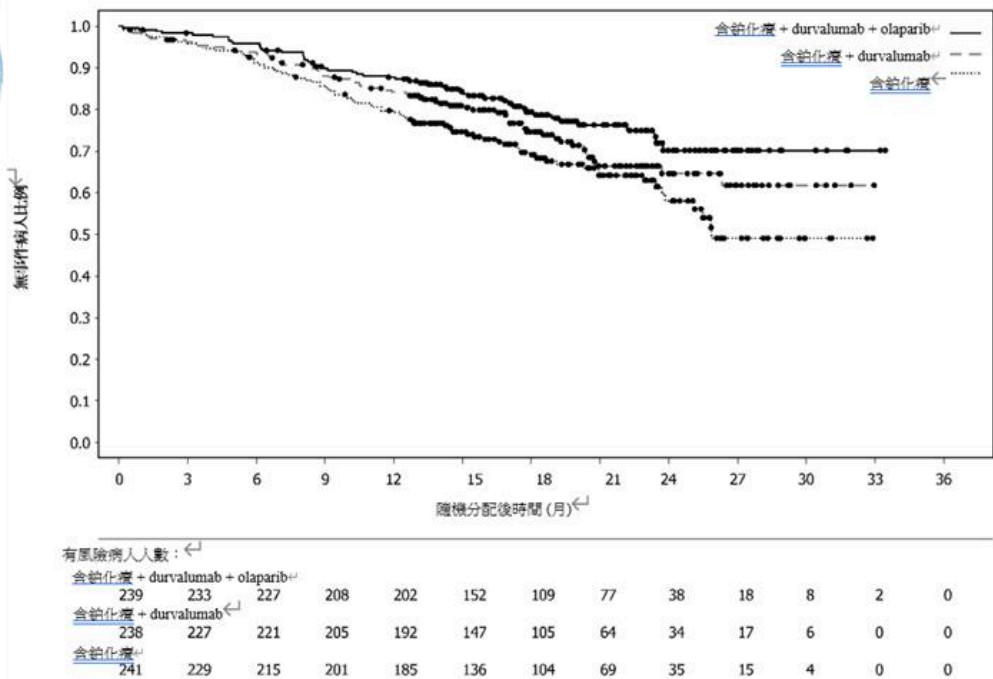
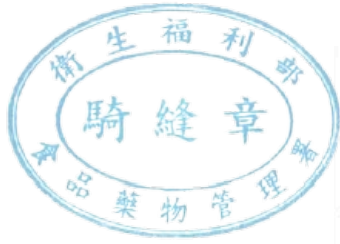


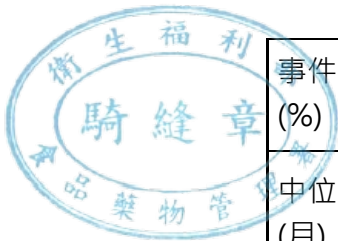
圖 17：DUO-E 試驗的 OS Kaplan-Meier 曲線



依據 MMR 狀態的療效分析結果請見表 39。

表 39：DUO-E 試驗晚期或復發性子宮內膜癌病人依 MMR 狀態的子群體療效分析

	含鉑化療 + durvalumab + olaparib	含鉑化療 + durvalumab	含鉑化療
PFS (試驗主持人的評估) (2023 年 4 月 12 日)			
pMMR	N=191	N=192	N=192
事件數/病人總數 (%)	108/191 (56.5)	124/192 (64.6)	148/192 (77.1)
中位數 ^a (95% CI) (月)	15.0 (12.4, 18.0)	9.9 (9.44, 12.5)	9.7 (9.2, 10.1)
HR ^b (95% CI)	0.57 (0.44, 0.73)	0.77 (0.60, 0.97)	-
dMMR	N=48	N=46	N=49
事件數/病人總數 (%)	18/48 (37.5)	15/46 (32.6)	25/49 (51.0)
中位數 ^a (95% CI) (月)	31.8 (12.4, NR)	NR (NR, NR)	7.0 (6.7, 14.8)
HR ^b (95% CI)	0.41 (0.21, 0.75)	0.42 (0.22, 0.80)	-
OS (2023 年 4 月 12 日)			
pMMR	N=191	N=192	N=192



事件數/病人總數 (%)	46/191 (24.1)	58/192 (30.2)	64/192 (33.3)
中位數 ^a (95% CI) (月)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	25.9 (25.1, NR)
HR ^b (95% CI)	0.69 (0.47, 1.00)	0.91 (0.64, 1.30)	-
dMMR	N=48	N=46	N=49
事件數/病人總數 (%)	6/48 (12.5)	7/46 (15.2)	18/49 (36.7)
中位數 ^a (95% CI) (月)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	23.7 (16.9, NR)
HR ^b (95% CI)	0.28 (0.10, 0.68)	0.34 (0.13, 0.79)	-

^a 使用 Kaplan-Meier 方法計算。

^b HR 低於 1 表示含鉑化療 + durvalumab + olaparib 組或含鉑化療 + durvalumab 組優於含鉑化療組。

CI = 信賴區間；dMMR = 錯配修復缺陷；HR = 風險比；NR = 未達到；OS = 整體存活期；PFS = 無惡化存活期；pMMR = 錯配修復功能正常。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔/鋁箔非穿孔泡殼，8 錠裝。紙盒為 56 錠 (7 片泡殼)。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下。

15 其他

版本日期：2026年3月

併用仿單許可證：

令癌莎膜衣錠100毫克 (Lynparza Film-coated Tablets 100 mg) 衛部藥輸字第027445號

令癌莎膜衣錠150毫克 (Lynparza Film-coated Tablets 150 mg) 衛部藥輸字第027446號

製造廠：AbbVie Limited

製造廠廠址：KM 58 Carretera, 2 Cruce Davila, Barceloneta, Puerto Rico 00617

包裝廠：AstraZeneca UK Limited

包裝廠廠址：Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom

藥 商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

115.03.09



地址：臺北市大安區敦化南路二段207號21樓

ABBVIE LTD.

KM 58.0 CARRETERA, 2 CRUCE DAVILA, BARCELONETA,
PUERTO RICO 00617

ASTRAZENECA UK LIMITED

SILK ROAD BUSINESS PARK,MACCLESFIELD,CHESHIRE,SK10
2NA

藥商

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

台北市大安區敦化南路二段207號21樓