



奥拉帕利片 (利普卓)

阿斯利康无锡（贸易）有限公司

CN-99126 Expiration Date: 2022-12-31

仅供NRDL申请使用

审批编号：

有效期：

目录

CONTENTS

01 药品基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性



01

药品基本信息

Basic Information



- 通用名：奥拉帕利片
- 注册规格：100mg，150mg
- 药品在中国大陆首次上市时间：2018年8月22日
- 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：独家药品
- 药品全球首个上市国家/地区及上市时间：美国，2017年8月
- 是否为OTC药品：否
- 参照药品建议：恩扎卢胺



适应症

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



疾病基本情况

除利普卓外，携带胚系或体细胞BRCA突变（gBRCAm或sBRCAm）且既往治疗（包括一种新型内分泌药物）失败的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）成人患者当前获批的主要治疗方案为在去势治疗基础上联合使用新型内分泌药物（如醋酸阿比特龙或恩扎卢胺）或紫杉醇化疗（如多西他赛）。mCRPC患者使用新型内分泌药物治疗进展后往往缺乏有效的治疗方案，在一种新型内分泌药物治疗进展后，换用另一种新型内分泌药物序贯治疗的中位有效时间仅为12-20周¹⁻⁷。



用法用量

推荐剂量为300mg（2片150mg片剂），每日2次，相当于每日总剂量为600mg。对于BRCA1/2突变的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者，建议持续治疗直到现有疾病进展或出现不能耐受的毒性。



未满足的治疗需求

前列腺癌位于中国男性泌尿生殖系统恶性肿瘤发病第一位^{8, 9}。转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）是其中生存现状最差的阶段，真实世界患者中位总生存期（OS）不足2年¹⁰，而BRCA突变被证实为其中更具侵袭性的突变类型¹¹，此前无疗效确切的靶向药获批^{12, 13}。奥拉帕利此适应症的获批填补了这一临床空白，同时开创了前列腺癌分子靶向药物治疗的新时代。



大陆地区发病率

根据《1990年与2017年中国前列腺癌疾病负担分析》，我国男性每年前列腺癌发病率为20/10万¹⁴，初诊的前列腺癌患者中2/3可能不能得到根治，未来可能会进展至mCRPC¹⁵。目前我国前列腺癌BRCA基因检测率约为25-35%，而BRCA基因突变率约为9.7%^{15, 16, 17}。



年发病患者总数

约1300人/年

02

安全性 Security

国内外不良反应发生情况：

自2020年5月，奥拉帕利前列腺癌适应症最早在美国上市至今，各国家并未发布任何安全性警告、黑框警告或撤市信息；对奥拉帕利在前列腺癌适应症上市后的不良事件监测时未发现新的安全性风险，其在前列腺癌适应症中的获益-风险特征良好。

药品说明书收载的安全性信息：

不良反应：奥拉帕利治疗引起的不良反应通常为轻度或中度（CTCAE1级或2级），且通常无需中止治疗。各临床试验中，接受奥拉帕利单药治疗的患者中最常见的不良反应（≥10%）为恶心、疲乏、贫血、呕吐、腹泻、食欲下降、头痛、味觉障碍、咳嗽、中性粒细胞减少症、呼吸困难、头晕、消化不良、白细胞减少症和血小板减少症。>2%患者发生的≥3级不良反应为贫血（16%）、中性粒细胞减少症（5%）、疲乏/乏力（5%）、白细胞减少症（3%）和血小板减少症（3%）。导致单药治疗中断和/或剂量减少的最常见不良反应为贫血（16.7%）、呕吐（6.3%）、恶心（6.2%）、疲乏/乏力（6.1%）和中性粒细胞减少症（6.0%）。导致永久中止治疗的最常见不良反应为贫血（1.7%）、血小板减少症（0.8%）、疲乏/乏力（0.7%）和恶心（0.7%）¹⁸

与目录内同类药品安全性方面的主要优势和不足：

国内已上市的PARP抑制剂，均无前列腺癌适应症，因此无法进行比较。

03

有效性

Validity

与对照药品疗效方面的优势：

研究名称	研究类型	参照药品	研究结果 (主要临床结局指标、次要临床结局指标)
PROfound研究	三期随机对照开放标签	新型内分泌药物 (阿比特龙/恩扎卢胺)	在BRCA1/2突变患者中，与研究者所选新型内分泌药物（NHA）组相比，奥拉帕利组经BICR评估的rPFS改善，具有统计学显著性，9.8个月vs 3.0个月，HR 0.22（CI，0.15，0.32） ¹⁶ OS的最终分析表明，与对照组相比，随机分组至奥拉帕利组的BRCA1/2突变患者的OS改善，20.1个月vs 14.4个月，HR 0.63（CI，0.42，0.95）名义上具有统计学意义 ¹⁹ 。

指南/诊疗规范推荐情况：

国内外权威指南对于既往经过新型内分泌治疗且携带有BRCA（胚系和/或体系）突变的mCRPC人群高级别推荐奥拉帕利^{20, 21, 22}

* BRCA基因突变人群包含在以上指南高级别推荐的基因突变总人群中

04

创新性

Innovativeness

主要创新点：

全球第一个上市PARP抑制剂，能够靶向抑制和捕获DNA损伤修复酶PARP，利用合成致死原理使肿瘤细胞凋亡。2019年和2020年连续获得过“盖伦奖”，2018年获得中国“十大创新药物”称号，已在中国上市的3个适应症均被国家药监局药品审评中心纳入“优先审评审批程序”。第一个前列腺癌分子靶向药物，也是目前中国唯一*获批前列腺癌适应症的PARP抑制剂，实现了前列腺癌分子靶向药零的突破。

该创新带来的疗效或安全性方面的优势：

疗效优势：

奥拉帕利是国内获批的首个针对前列腺癌同源重组修复通路的靶向治疗药物，开启了前列腺癌精准靶向治疗的新时代。与NHA相比，奥拉帕利显著改善患者的长期生存，降低37%的全因死亡风险，HR=0.63 (95% CI 0.42, 0.95)；并能够带来包括疼痛和生活质量的改善，使疼痛进展的风险降低了56%¹⁹。

提升临床适用性：

- **适合特殊人群：**老年患者（>65岁）无需调整起始剂量（针对75岁及以上患者的临床数据有限）；轻度肾功能损害（肌酐清除率51-80mL/min）的患者可使用本品，且无需调整剂量；轻度或中度肝功能损害（Child-Pugh分级A或B）患者可使用本品，无需调整剂量¹⁸
- **提高患者依从性：**口服给药，进餐或空腹时均可服用，提高患者依从性

05

公平性
Fairness

年发病患者总数： 中国BRCA突变的mCRPC患者仅约1300人/年

弥补目录短板： 真实世界mCRPC患者中位总生存期（OS）不足2年¹⁰，生存现状极差，BRCA突变被证实为其中更具侵袭性的突变类型，此前无疗效确切的靶向药获批。医保目录内前列腺癌的药物类型十分有限，且均为化疗及内分泌类治疗药物，**奥拉帕利此适应症的纳入可填补前列腺癌精准靶向药物的空白**，缩短了与国外前列腺癌治疗水平的差异，在兼顾女性肿瘤的同时，也关注到男性肿瘤，能够更好地体现男女平等的社会公平性。

临床管理难度： 奥拉帕利用于转移性去势抵抗性前列腺癌之前，需确认患者经NHA治疗且存在胚系和/或体细胞BRCA1/2突变，精准定位获益人群，极大提升医保基金的使用效率，避免基金滥用的情况。

参考文献

1. Loriot Y, et al. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1807-1812.
2. Noonan KL, et al. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1802-1807.
3. Schrader AJ, et al. Eur Urol. 2014 Jan;65(1) 30-6
4. Badrising S, et al. Cancer. 2014 Apr 1;120(7) 968-75.
5. Bianchini D, et al. Eur J Cancer. 2014 Jan;50(1) 78-84.
6. Schmid SC, et al. Adv Ther. 2014 Feb;31(2) 234-41.
7. Brasso K, et al. Eur Urol. 2015 Aug;68(2) 317-24.
8. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1
9. 郑荣寿等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志. 2019, 41(1):19-28
10. George DJ, et al. Clin Genitourin Cancer. 2020 Aug;18(4):284-294.
11. Castro E, et al. J Clin Oncol. 2013 May 10;31(14):1748-57
12. Annala M, et al. Cancer Discov. 2018 Apr;8(4):444-457
13. Castro E, et al. J Clin Oncol. 2019;6:490–503
14. 邓通等. 1990年与2017年中国前列腺癌疾病负担分析. 医学新知. 2020年8月第30卷第4期:252-259
15. AZ公司根据“LinbergReport for PARPi mCRPC market understanding study”预测
16. de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382(22):2091–2102
17. Hussain M, et al. Presented at ESMO 2019, 27th September –1st October, Barcelona. Abstract LBA12_PR
18. 奥拉帕利片产品说明书 2021年7月2日
19. J. de Bono et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485
20. 美国《国家综合癌症网络（NCCN）指南》（2022年第4版）
21. 《欧洲泌尿肿瘤指南》（2022版）
22. 中国临床肿瘤学会CSCO《前列腺癌诊疗指南2021》