



截永樂錠100毫克

Zejula tablets 100mg

衛部藥輸字 第 028651 號

須由醫師處方使用

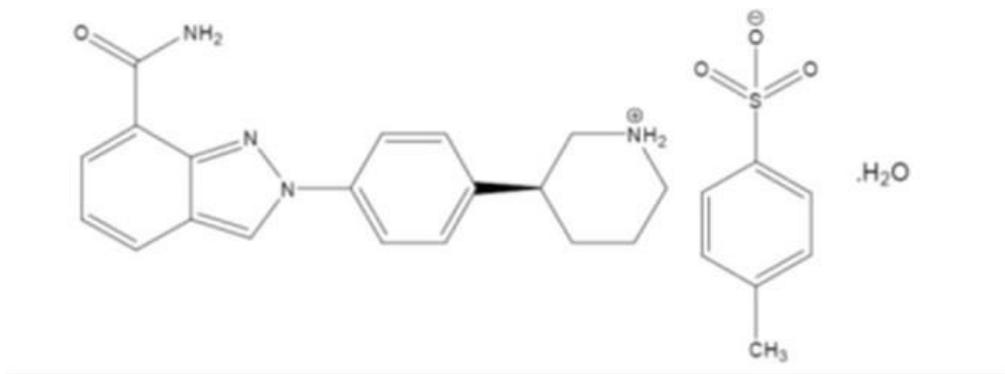
版本日期 2024-03-27

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Niraparib 是一種口服使用聚 (ADP 核糖) 聚合酶抑制劑 (PARPi)。

Niraparib tosylate monohydrate 的化學名為 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole 7-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate hydrate (1:1:1)。分子式為 $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ ，分子量是 510.61 amu (原子質量單位)。分子結構如下所示：



Niraparib tosylate monohydrate 是白色至米白色的不吸濕結晶固體。在 pKa 9.95 以下時，niraparib 的溶解度不受 pH 值的影響；在生理 pH 範圍內，水中游離鹼溶解度為 0.7 - 1.1 mg/mL。

每顆 ZEJULA 錠劑含有 159.3 mg niraparib tosylate monohydrate，相當於 100 mg niraparib 游離鹼的活性成分。

1.2 賦形劑

錠劑的非活性成分為crospovidone、lactose monohydrate、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、povidone及silicon dioxide。包膜含有Opadry II Gray。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

100毫克灰色、鵝蛋形膜衣錠，一側印有「100」字樣，另一側則印有「Zejula」字樣。

2 適應症

2.1 晚期卵巢癌之第一線維持治療

用於對第一線含鉑化療有完全或部分反應的晚期表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌成年病人之維持治療。

2.2 復發性卵巢癌之維持治療

用於對含鉑化療有完全或部分反應的復發性表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌成年病人之維持治療，病人須對復發前含鉑化療有敏感性。

3 用法及用量

3.1 用法用量

應持續ZEJULA治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

指示病人在每天大約相同的時間服用 ZEJULA，每顆錠劑必須整顆吞服，在吞嚥前不要咀嚼，壓碎或撥開。ZEJULA 可隨餐或空腹服用，睡前服用為可能控制噁心症狀的方法。

如果病人錯過一劑 ZEJULA，指示病人應於下次服藥時間服用下一劑藥物。如果病人嘔吐或錯過一劑 ZEJULA，不應服用額外的劑量。

晚期卵巢癌之第一線維持治療

- 病人體重低於77公斤(170英磅)「或」基期血小板數量低於150,000/ μL ，建議劑量為每日一次口服 200 mg (兩顆 100 mg 錠劑)。
- 病人體重大於(含) 77公斤(170英磅)「且」基期血小板數量高於(含) 150,000/ μL ，建議劑量為每日一次口服 300 mg (三顆 100 mg 錠劑)。

對於晚期卵巢癌的維持治療，病人應在最近一次含鉑療法後12週內開始接受ZEJULA治療。

復發性卵巢癌之維持治療

ZEJULA建議劑量是每日一次口服300 mg (三顆100 mg 錠劑)。

病人體重低於77公斤(170英磅)或治療前基期血小板數量低於150,000/ μL ，可能有較高機會發生骨髓抑制，此類病人應密切監控骨髓功能 [參見骨髓抑制(5.1.1)]。

對於復發性卵巢癌的維持治療，病人應在最近一次含鉑療法後 8 週內開始接受 ZEJULA 治療。

3.3 特殊族群用法用量

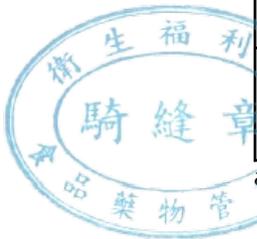
3.3.1 不良反應的劑量調整

可以考慮採用中斷治療、調降劑量或停藥等方式，以處置不良反應。有關不良反應的建議劑量調整，請參見表 1、2、3。

表 1：不良反應的建議劑量調整		
起始劑量	200 mg	300 mg
第一次調降劑量	100 mg/day ^a (一顆 100 mg 錠劑)	200 mg/day (兩顆 100 mg 錠劑)
第二次調降劑量	停用藥物	100 mg/day ^a (一顆 100 mg 錠劑)

^a若須進一步調降劑量至低於 100 mg/day，請停止 ZEJULA 治療。

表 2：非血液不良反應的劑量調整	
非血液不良事件常用術語標準 (CTCAE ^a) 第 3 級以上不良反應，無法採用預防治療或治療後不良反應仍持續存在。	<ul style="list-style-type: none"> • 延後 ZEJULA 治療至最長 2 8 天，或直到不良反應緩解。 • 依據表1，調降ZEJULA劑量



	後，重新開始服用。
病人在服用 ZEJULA 100 mg/day 時，CTCAE 第 3 級以上治療相關不良反應持續超過 28 天。	停用藥物

^aCTCAE = 不良事件常用術語標準

表 3：血液不良反應的劑量調整	
第 1 個月每週監測一次全血球計數，接著 11 個月治療期間每月監測一次，之後為定期監測 [參見骨髓抑制(5.1.1)]。	
血小板數量 < 100,000/ μL	首次發生： <ul style="list-style-type: none"> 延後 ZEJULA 治療至最長 28 天，並且每週監測一次血球數量，直到血小板數量回復至 $\geq 100,000/\mu\text{L}$。 依據表 1，以 ZEJULA 相同或調降後劑量，重新開始服用。 若血小板數量 $< 75,000/\mu\text{L}$，以調降後劑量重新開始服用。
	第二次發生： <ul style="list-style-type: none"> 延後 ZEJULA 治療至最長 28 天，並且每週監測一次血球數量，直到血小板數量回復至 $\geq 100,000/\mu\text{L}$。 依據表 1，以 ZEJULA 調降後劑量，重新開始服用。 若在 28 天的暫時中斷治療期內，血小板數量無法回復至可接受的數值，或病人已調降劑量至每日一次 100 mg，應停用 ZEJULA。^a
嗜中性白血球 <1,000/ μL 或 血紅素 <8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> 延後 ZEJULA 治療至最長 28 天，並且每週監測一次血球數量，直到嗜中性白血球數量回復至 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ 或血紅素回復至 $\geq 9 \text{ g/dL}$。 依據表 1，以 ZEJULA 調降後劑量，重新開始服用。 若在 28 天的暫時中斷治療期內，嗜中性白血球數量及/或血紅素無法回復至可接受的數值，或病人已調降劑量至每日一次 100 mg，應停用 ZEJULA。^a
需輸血的血液不良反應	<ul style="list-style-type: none"> 病人血小板數量 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ 時，應考慮輸注血小板。若有其他風險因子，例如同時使用抗凝血劑或抗血小板藥物，應考量中斷這些藥物的使用，及/或在較高血小板數量時即進行輸注。 以 ZEJULA 調降後劑量，重新開始服用。

^a如果病人確診為骨髓造血不良症候群或急性骨髓性白血病 (MDS/AML)，應停用 ZEJULA [參見骨髓抑制(5.1.1)及骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病(5.1.2)]。

3.3.2 中度肝功能不全病人的劑量調整

中度肝功能不全病人應降低 ZEJULA 起始劑量為每日一次 200mg，並監測病人血液學毒性，如有必要則進一步調降劑量 [參見肝功能不全(6.6)及特殊族群(11.1)]。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 骨髓抑制

接受 ZEJULA 治療的病人曾發生血液不良反應 (血小板減少、貧血、嗜中性白血球減少及/或全血球減少) [參見臨床試驗經驗(8.2)]。

在 PRIMA 試驗接受 ZEJULA 治療的病人中，第 3 級以上血小板減少、貧血、嗜中性白血球減少的整體發生率分別為 39%、31%、21%。因發生血小板減少、貧血、嗜中性白血球減少，病人停藥的比例分別為 4%、2%、2%。根據基期體重或血小板數量而服用 ZEJULA 起始劑量的病人中，分別有 22%、23%、15% 曾發生第 3 級以上的血小板減少、貧血、嗜中性白血球減少。因發生血小板減少、貧血、嗜中性白血球減少，病人停藥的比例分別為 3%、3%、2%。

在 NOVA 試驗接受 ZEJULA 治療的病人中，分別有 29%、25%、20% 曾發生第 3 級以上的血小板減少、貧血、嗜中性白血球減少。因發生血小板減少、貧血、嗜中性白血球減少，病人停藥的比例分別為 3%、1%、2%。

若病人尚未從先前化療導致的血液毒性復原 (\leq 第 1 級)，不得開始 ZEJULA 治療。第 1 個月每週監測一次全血球計數，接著 11 個月治療期間每月監測一次，之後為定期監測。如果在暫時中斷治療的 28 天內，血液毒性無法緩解，應停用 ZEJULA，並將病人轉介至血液科醫師做進一步檢查，包括骨髓分析及細胞遺傳學血液採檢 [參見不良反應的劑量調整 (3.3.1)]。

5.1.2 骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病

接受 ZEJULA 治療的病人，曾通報骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病(myelodysplastic syndrome (MDS)/ acute myeloid leukaemia (AML))，其中包括致死案例。

在臨床試驗，接受 ZEJULA 治療的病人出現骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病 (MDS/AML) 的時間從不到 1 個月至 5 年以上不等，為典型的繼發性或癌症治療相關 MDS/AML 案例。所有病人皆曾接受含鉑化療，多數合併接受其他破壞 DNA 的藥物或放射療法。有些病人有骨髓抑制之病史。

在 PRIMA 試驗，接受 ZEJULA 治療的病人 484 位中有 6 位 (1.2%) 發生 MDS/AML，接受安慰劑的病人 244 位中有 3 位 (1.2%) 發生 MDS/AML。病人使用 ZEJULA 治療出現繼發性 MDS/癌症治療相關 AML 的時間範圍從 3.7 個月至 2.5 年不等。

在 NOVA 試驗中，之前接受至少二線含鉑化療的復發性卵巢癌病人，接受 ZEJULA 治療之病人的 MDS/AML 總發生率為 3.8%，安慰劑組為 1.7%，共追蹤 75 個月。在生殖細胞 BRCA 突變 (gBRCAmut) 次群體中，接受 ZEJULA 治療之病人 MDS/AML 發生率為 7.4%，接受安慰劑的病人 MDS/AML 發生率為 3.1%。在生殖細胞未突變(non-gBRCAmut) 之次群體中，接受 ZEJULA 治療之病人 MDS/AML 發生率為 1.7%，安慰劑的病人 MDS/AML 發生率為 0.9%。若懷疑出現 MDS/AML 或延長之血液學毒性，應請病人接受血液科醫師進一步評估。若病人確診為 MDS/AML，應停用 ZEJULA。

5.1.3 高血壓及對心血管的影響

接受 ZEJULA 治療的病人曾發生高血壓及高血壓危象。

在 PRIMA 試驗接受 ZEJULA 治療的病人中，發生第 3 - 4 級高血壓的比例為 6%，相較於接受安慰劑治療病人為 1%，服用第一劑藥物到首次發生高血壓的時間中位數為 43 天 (範圍：1 至 531 天)，持續時間中位數為 12 天 (範圍：1 至 61 天)，沒有病人因高血壓而停藥。

在 NOVA 試驗接受 ZEJULA 治療的病人中，發生第 3 - 4 級高血壓的比例為 9%，相較於接

受安慰劑治療病人為 2%，服用第一劑藥物到首次發生高血壓的時間中位數為 77 天 (範圍：4 至 504 天)，持續時間中位數為 15 天 (範圍：1 至 86 天)，低於 1% 的病人因高血壓而停藥。

在 ZEJULA 治療期間，最初兩個月進行治療時，需至少每週監測一次血壓及心跳速率，接著第一年每個月監測一次，之後定期監測。密切監測心血管疾病病人，特別是冠狀動脈功能不足、心律不整、高血壓。如果有必要，可使用降血壓藥物治療高血壓，並調整 ZEJULA 的劑量[參見不良反應的劑量調整(3.3.1)及臨床試驗經驗(8.2)]。

5.1.4 可逆性後腦病變症候群(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

在臨床試驗接受 ZEJULA 治療的 2165 病人中有 0.1% 比例發生可逆性後腦病變症候群 (PRES)，此症候群亦於上市後使用報告中被報導[參見上市後經驗(8.3)]。可逆性後腦病變症候群的徵候及症狀包括痙攣、頭痛、心智狀態改變、視覺障礙或皮質性盲症，有或無伴隨著相關高血壓。可逆性後腦病變症候群的診斷必須經由腦部影像(以磁共振造影首選)作為確認。對於接受 ZEJULA 治療病人應監測有無可逆性後腦病變症候群的徵候及症狀，如疑似發生可逆性後腦病變症候群應立即停止使用 ZEJULA 並給予適當的治療，先前發生過可逆性後腦病變症候群的病人其再次給予 ZEJULA 治療的安全性未知。

5.1.5 胚胎或胎兒毒性

依據其作用機轉，ZEJULA 用於懷孕女性可能造成胎兒傷害[參見有生育能力的女性與男性(6.3)]。由於 niraparib 具有基因毒性及其可作用於動物及病人體內分裂活躍細胞(例如：骨髓)的能力，ZEJULA 可能引起畸胎及/或胚胎-胎兒死亡[參見懷孕(6.1)及致癌作用、引發突變、生育能力受損(10.3.1)]。依據 niraparib 的作用機轉判斷其可能對胎兒造成風險，因此未曾進行 niraparib 的動物生殖及發育毒性試驗。

必須告知懷孕女性 ZEJULA 影響胎兒的可能風險。應告知有生育能力的女性，在 ZEJULA 治療期間及直到最後一次藥物服用後至少 6 個月內，必須使用有效的避孕方法 [參見懷孕(6.1)及有生育能力的女性與男性(6.3)]。

5.3 操作機械能力

ZEJULA 可能影響開車或操作機械的能力。服用 ZEJULA 的病人可能會感到無力、倦怠、難以專心及暈眩。發生上述症狀之病人在開車及操作機械時應謹慎並保持警覺。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

依據其作用機轉，ZEJULA 用於懷孕女性可能造成胎兒傷害。由於目前沒有使用 ZEJULA 於懷孕女性的試驗資料，因此尚無法得知藥物相關風險。由於 niraparib 具有基因毒性及其可作用於動物及病人體內分裂活躍細胞(例如：骨髓)的能力，ZEJULA 可能引起畸胎及/或胚胎-胎兒死亡[參見骨髓抑制(5.1.1)及致癌作用、引發突變、生育能力受損(10.3.1)]。依據 niraparib 的作用機轉，判斷其可能對胎兒造成風險，因此未曾進行 niraparib 的動物生殖及發育毒性試驗。必須告知懷孕女性 ZEJULA 影響胎兒的可能風險。

特定族群發生重大先天缺陷及流產的背景風險，目前尚不清楚。在美國一般族群，臨床上確認懷孕後，發生重大先天缺陷及流產的預估背景風險比例分別為 2 至 4% 及 15 至 20%。

6.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 niraparib 或其代謝物是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒或母乳分泌的影響。由於 ZEJULA 可能對哺乳嬰兒產生嚴重不良反應，應告知授乳的女性，服用 ZEJULA 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

懷孕女性使用 ZEJULA 可能造成胎兒傷害[參見懷孕(6.1)]。
建議開始 ZEJULA 治療之前，對有生育能力的女性進行驗孕。

避孕

女性

懷孕女性使用 ZEJULA 可能造成胎兒傷害[參見懷孕(6.1)]。
告知有生育能力的女性，在 ZEJULA 治療期間直到最後一劑後至少 6 個月內，應採用有效的避孕措施。

不孕

男性

根據動物試驗的結果，ZEJULA 可能對具有生育能力的男性造成其生育力之損害[參見致癌作用、引發突變、生育能力受損(10.3.1)]。

6.4 小兒

尚未確立 ZEJULA 用於兒科病人的安全性及療效。

6.5 老年人

PRIMA 試驗中，39% 病人為 65 歲以上，10% 病人為 75 歲以上。NOVA 試驗中，35% 病人為 65 歲以上，8% 病人為 75 歲以上。老年病人服用 ZEJULA 的安全性及療效，與年輕病人並無整體差異，但不排除有些老年病人比較敏感。

6.6 肝功能不全

中度肝功能不全病人，應降低 niraparib 的起始劑量為每日一次 200mg [參見中度肝功能不全病人的劑量調整(3.3.2)]。對於中度肝功能不全的病人(總膽紅素值介於正常值上限的 1.5 倍到 3.0 倍之間，伴隨任何數值的天門冬胺酸轉胺酶)，體內 niraparib 的暴露值會增加，應監測病人血液學毒性，如有必要則進一步調降劑量[參見不良反應的劑量調整(3.3.1)]。

輕度肝功能不全病人(總膽紅素值低於正常值上限的 1.5 倍，伴隨任何數值的天門冬胺酸轉胺酶，或膽紅素值低於正常值上限，伴隨天門冬胺酸轉胺酶高於正常值上限) 無須調整劑量。

ZEJULA 用於重度肝功能不全病人(總膽紅素值高於正常值上限的 3.0 倍，伴隨任何數值的天門冬胺酸轉胺酶)的建議劑量尚未建立[參見特殊族群(11.1)]。

6.7 腎功能不全

輕度(肌酸酐清除率估算值 (CLcr) 介於 60 至 89 mL/min) 至中度 (CLcr 介於 30 至 59 mL/min) 腎功能不全病人不須調整劑量。腎功能不全的嚴重程度是由肌酸酐清除率決定，依 Cockcroft-Gault 公式估算。重度腎功能不全病人，或需接受血液透析的末期腎病病人，使用 ZEJULA 的安全性目前尚不清楚。

7 交互作用

ZEJULA 並未進行臨床的藥物交互作用試驗。

體外試驗

抑制細胞色素(CYP)：不論是 niraparib 或其主要初級代謝物 M1，都不是 CYP1A2、CYP2B6、

CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 的抑制劑。

誘導細胞色素：Niraparib 或 M1 都不是CYP3A4的誘導劑。在體外的試驗中，niraparib 可微弱誘導CYP1A2。

細胞色素的受質：Niraparib是羧酸酯酶 (CE) 的受質，產生的 M1 在體內會進一步代謝，形成葡萄糖醛酸苷。

抑制葡萄糖醛酸轉移酶(UGT)：在體外試驗中，niraparib (劑量最高至 200 μM) 不會抑制 UGT 的不同亞型 (UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7)，因此 niraparib 在臨床上抑制 UGT 的可能性很小。

抑制轉運蛋白系統：Niraparib是乳癌抗藥蛋白 (BCRP) 的弱效抑制劑，但不會抑制 P-醣蛋白 (P-gp)、膽鹽輸出蛋白(BSEP)或多重抗藥性相關性蛋白 2 (MRP2)。

Niraparib是多重藥物及毒素排除蛋白 (MATE) 1 和 2 的抑制劑，IC50 分別為 0.18μM 和 ≤0.14 μM，與這些轉運蛋白的受質之藥物 (例如 metformin) 併用後，無法排除這些藥物的血漿濃度可能升高。

M1 代謝物不是P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1或2 的抑制劑。Niraparib 或 M1 都不是有機陰離子轉運蛋白1B1 (OATP1B1)、1B3 (OATP1B3) 或有機陽離子轉運蛋白 1 (OCT1)、有機陰離子轉運蛋白 1 (OAT1)、3 (OAT3) 或有機陽離子轉運蛋白 2 (OCT2)的抑制劑。

轉運蛋白系統的受質：Niraparib是 P-gp 及 BCRP 的受質。Niraparib 不是BSEP、MRP2、MATE1或2的受質。M1 代謝物不是P-gp、BCRP、BSEP 或MRP2的受質，但為MATE1和2的受質。Niraparib 或 M1 都不是OATP1B1、OATP1B3 或OCT1、OAT1、OAT3 或OCT2 的受質。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床重大不良反應，將於仿單其他章節中說明：

- 骨髓抑制 [參見骨髓抑制(5.1.1)]
- 骨髓造血不良症候群或急性骨髓性白血病 [參見骨髓造血不良症候群或急性骨髓性白血病 (5.1.2)]
- 高血壓及對心血管的影響 [參見高血壓及對心血管的影響(5.1.3)]
- 可逆性後腦病變症候群 [參見可逆性後腦病變症候群(5.1.4)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件差異非常大，因此在兩種不同藥物的臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法直接進行比較，且可能無法反映出實際治療時觀察到的發生率。

匯集PRIMA (n = 484)、NOVA (n = 367) 及其他臨床試驗 (n = 463) 中研究安全性之結果發現，以ZEJULA治療晚期卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌的病人 (n = 1,314) 中，最常見 (>10%) 之不良反應包含：噁心 (65%)、血小板減少 (60%)、貧血 (56%)、倦怠 (55%)、便秘 (39%)、肌肉骨骼疼痛 (36%)、腹痛 (35%)、嘔吐 (33%)、嗜中性白血球減少 (31%)、食慾降低 (24%)、白血球減少 (24%)、失眠 (23%)、頭痛 (23%)、呼吸困難 (22%)、皮疹 (21%)、腹瀉 (18%)、高血壓 (17%)、咳嗽 (16%)、暈眩 (14%)、急性腎損傷 (13%)、泌尿道感染 (12%)、低血鎂 (11%)。

晚期卵巢癌之第一線維持治療

PRIMA 試驗是一項安慰劑對照的雙盲試驗，收錄728 名曾接受過第一線含鉑化療的晚期卵巢癌病人，分別接受 niraparib 或安慰劑治療。試驗中探討接受 ZEJULA 治療的安全性，ZEJULA 治療組

的治療持續時間中位數為 11.1 個月 (範圍：0.03 至 29 個月)。

PRIMA 試驗中接受 ZEJULA 治療的所有病人：接受 ZEJULA 治療的病人中，有32% 發生嚴重不良反應。發生率 > 2% 的嚴重不良反應為血小板減少 (16%)、貧血 (6%)、小腸阻塞 (2.9%)。有 0.4% 的病人發生致死的不良反應，包括腸穿孔和肋膜積液 (各 1 名病人)。接受ZEJULA治療之病人有1.2%發生MDS/AML。

接受 ZEJULA 治療的病人中，有12% 因發生不良反應而永久停藥，接受 ZEJULA 治療後永久停藥的不良反應，比例 > 1%的包括血小板減少 (3.7%)、貧血 (1.9%)、噁心及嗜中性白血球減少 (各皆為1.2%)。有80% 病人因不良反應而調降劑量或中斷治療，最常見的比例是血小板減少 (56%)、貧血 (33%)、嗜中性白血球減少 (20%)。

表 4 及表 5 分別摘述 PRIMA 試驗中所有接受 ZEJULA 治療病人的常見不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表 4：PRIMA 試驗中所有接受 ZEJULA 治療病人，發生率 ≥ 10% 的不良反應^a

	第 1 - 4 級 ^b		第 3 - 4 級 ^b	
	ZEJUL A N=484 %	安慰劑 N=244 %	ZEJUL A N=484 %	安慰劑 N=244 %
血液及淋巴系統疾病				
血小板減少	66	5	39	0.4
貧血	64	18	31	2
嗜中性白血球減少 ^c	42	8	21	1
白血球減少 ^d	28	9	5	0.4
胃腸道疾病				
噁心	57	28	1	1
便秘	40	20	1	0.4
嘔吐	22	12	1	1
全身性疾病及注射部位症狀				
倦怠	51	41	3	1
肌肉骨骼及結締組織疾病				
肌肉骨骼疼痛	39	38	1	0
神經系統疾病				
頭痛	26	15	0.4	0
暈眩	19	13	0	0.4
精神疾病				

失眠	25	15	1	0.4
呼吸道、胸腔及縱膈異常				
呼吸困難	22	13	0.4	1
咳嗽	18	15	0	0.4
代謝及營養問題				
食慾降低	19	8	1	0
血管疾病				
高血壓	18	7	6	1
檢查相關				
天門冬胺酸轉胺酶/丙胺酸轉胺酶 (AST/ALT) 升高	14	7	3	0.8
腎臟及泌尿系統疾病				
急性腎損傷 ^e	12	5	0.2	0

^a本表所列之不良反應比例，為每個不良反應各自常用術語的比例合併而得，除了噁心、嘔吐、食慾降低、頭痛、失眠，這些不良反應僅有單一常用術語。

^bCTCAE = 不良事件常用術語標準，第 4.02 版。

^c包括嗜中性白血球減少、因嗜中性白血球減少導致感染、因嗜中性白血球減少導致敗血症、嗜中性白血球減少合併發燒。

^d包括白血球減少、淋巴球數量減少、淋巴球減少、白血球數量減少。

^e包括血中肌酸酐升高、血中尿素升高、急性腎損傷、腎衰竭、血中肌酸升高。

表 5：PRIMA 試驗中所有接受 ZEJULA 治療病人，發生率≥ 25%的實驗室檢驗異常結果

	第 1 - 4 級		第 3 - 4 級	
	ZEJULA N=484 %	安慰劑 N=244 %	ZEJULA N=484 %	安慰劑 N=244 %
血紅素減少	87	66	29	1
血小板減少	74	13	37	0
白血球減少	71	36	9	0
血糖升高	66	57	3	3
嗜中性白血球減少	66	25	23	1
淋巴球減少	51	29	7	3
鹼性磷酸酶升高	46	21	1	0

肌酸酐升高	40	23	0	0
血鎂降低	36	34	1	0
天門冬胺酸轉胺酶升高	35	17	1	0.4
丙胺酸轉胺酶升高	29	17	2	1

PRIMA 試驗中接受 ZEJULA 治療並根據基期體重或血小板數量給予劑量的病人：在 ZEJULA 治療組，其中根據體重或血小板數量給予劑量的病人，治療持續時間中位數為 11 個月 (範圍：1 天至 16 個月)。

接受 ZEJULA 治療的病人中，有 27% 發生嚴重不良反應。發生率 > 2% 的嚴重不良反應為貧血 (8%) 和血小板減少 (7%)，並未發生致死的不良反應。

接受 ZEJULA 治療的病人中，有 14% 因發生不良反應而永久停藥，接受 ZEJULA 治療後永久停藥的不良反應，比例 > 2% 的包括血小板減少以及貧血 (各皆為 3%)、噁心 (2.4%)。

有 72% 病人因不良反應而調降劑量或中斷治療，最常見的比例是血小板減少 (40%)、貧血 (23%)、嗜中性白血球減少 (15%)。

表 6 及表 7 摘述接受 ZEJULA 治療組別病人的不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表 6：PRIMA 試驗中根據基期體重或血小板數量而接受 ZEJULA 治療病人，發生率 ≥ 10% 的不良反應^a

	第 1 - 4 級 ^b		第 3 - 4 級 ^b	
	ZEJULA N=169 %	安慰劑 N=86 %	ZEJULA N=169 %	安慰劑 N=86 %
血液及淋巴系統疾病				
血小板減少	54	5	21	1
貧血	50	28	23	1
嗜中性白血球減少 ^c	36	8	15	1
白血球減少 ^d	28	11	5	0
胃腸道疾病				
噁心	53	21	1	0
便秘	31	15	1	1
嘔吐	17	9	0	1
全身性疾病及注射部位症狀				
倦怠	48	36	3	0
神經系統疾病				



頭痛	22	17	1	0
暈眩	14	13	0	0
精神疾病				
失眠	21	14	0	0
代謝及營養問題				
食慾降低	19	5	1	0
呼吸道、胸腔及縱膈異常				
呼吸困難	18	10	0	1
血管疾病				
高血壓	17	9	5	2
腎臟及泌尿系統疾病				
急性腎損傷 ^e	12	5	1	0

^a本表所列之不良反應比例，為每個不良反應各自常用術語的比例合併而得，除了噁心、嘔吐、食慾降低、頭痛、失眠，這些不良反應僅有單一常用術語。

^b CTCAE = 不良事件常用術語標準，第 4.02 版。

^c包括嗜中性白血球減少、因嗜中性白血球減少導致感染、因嗜中性白血球減少導致敗血症、嗜中性白血球減少合併發燒。

^d包括白血球減少、淋巴球數量減少、淋巴球減少、白血球數量減少。

^e包括血中肌酸酐升高、血中尿素升高、急性腎損傷、腎衰竭、血中肌酸升高。

表 7：PRIMA 試驗中所有根據基期體重或血小板數量而接受 ZEJULA 治療病人，發生率 ≥ 25% 的實驗室檢驗異常結果

	第 1 - 4 級		第 3 - 4 級	
	ZEJULA N=169 %	安慰劑 N=86 %	ZEJULA N=169 %	安慰劑 N=86 %
血紅素減少	81	70	21	0
白血球減少	70	36	6	0
血小板減少	63	15	18	0
血糖升高	63	56	2	1
嗜中性白血球減少	60	27	15	0
淋巴球減少	52	30	5	4

血鎂降低	44	30	0	0
鹼性磷酸酶升高	43	17	1	0
肌酸酐升高	41	22	0	0
天門冬胺酸轉胺酶升高	31	19	1	0
丙胺酸轉胺酶升高	28	15	2	2

復發性卵巢癌之維持治療

NOVA試驗曾針對 367 名對含鉑化療敏感的復發性卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌病人，探討每日一次ZEJULA 300 mg單一療法的安全性。在NOVA試驗中，69%的病人因不良反應而調降劑量或中斷治療，最常見的是血小板減少(41%)及貧血(20%)。在NOVA試驗中，因不良反應而永久停藥的比例為 15%，這些病人接受 ZEJULA 的時間中位數是 250 天。

表 8 及表 9 分別摘述 NOVA試驗中接受 ZEJULA 治療病人的常見不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表 8：NOVA試驗中接受 ZEJULA治療病人，發生率 ≥ 10%的不良反應

	第 1 - 4 級 ^a		第 3 - 4 級 ^a	
	ZEJULA N=367 (%)	安慰劑 N=179 (%)	ZEJULA N=367 (%)	安慰劑 N=179 (%)
血液及淋巴系統疾病				
血小板減少	61	5	29	0.6
貧血	50	7	25	0
嗜中性白血球減少 ^b	30	6	20	2
白血球減少	17	8	5	0
心臟疾病				
心悸	10	2	0	0
胃腸道疾病				
噁心	74	35	3	1
便秘	40	20	0.8	2
嘔吐	34	16	2	0.6
黏膜炎/口腔炎	20	6	0.5	0
消化不良	18	12	0	0

口乾	10	4	0.3	0
全身性疾病及注射部位症狀				
倦怠/無力	57	41	8	0.6
代謝及營養問題				
食慾降低	25	15	0.3	0.6
感染及寄生蟲				
泌尿道感染	13	8	0.8	1
檢查相關				
天門冬胺酸轉胺酶/ 丙胺酸轉胺酶 (AST/ALT) 升高	10	5	4	2
肌肉骨骼及結締組織疾病				
背痛	18	12	0.8	0
神經系統疾病				
頭痛	26	11	0.3	0
暈眩	18	8	0	0
味覺障礙	10	4	0	0
精神疾病				
失眠	27	8	0.3	0
焦慮	11	7	0.3	0.6
呼吸道、胸腔及縱膈異常				
鼻咽炎	23	14	0	0
呼吸困難	20	8	1	1
咳嗽	16	5	0	0
皮膚及皮下組織疾病				
皮疹	21	9	0.5	0
血管疾病				
高血壓	20	5	9	2

^a CTCAE = 不良事件常用術語標準，第 4.02 版。

^b 包括下列常用術語所收集到的事件：因嗜中性白血球減少導致感染、因嗜中性白血球減少導致敗血症、嗜中性白血球減少合併發燒。

表 9：NOVA 試驗中接受 ZEJULA 治療病人，發生率 ≥ 25% 的實驗室檢驗異常結果

	第 1 - 4 級		第 3 - 4 級	
	ZEJULA N=367 (%)	安慰劑 N=179 (%)	ZEJULA N=367 (%)	安慰劑 N=179 (%)
血紅素減少	85	56	25	0.5
血小板數量減少	72	21	35	0.5
白血球數量減少	66	37	7	0.7
絕對嗜中性白血球數量減少	53	25	21	2
AST 增加	36	23	1	0
ALT 增加	28	15	1	2

N = 病人人數；ALT = 丙胺酸轉胺酶；AST = 天門冬胺酸轉胺酶

在 NOVA 試驗，接受 ZEJULA 的 367 名病人中，不良反應及實驗室檢驗異常值發生率介於 1% 以上至小於 10%，未列於表格者，列舉如下：心搏過速、周邊水腫、低血鉀、支氣管炎、結膜炎、 γ -麩胺醯轉移酶(gamma-glutamyl transferase)濃度增加、血中肌酸酐(blood creatinine)濃度增加、血中鹼性磷酸酶(blood alkaline phosphatase)濃度增加、體重減輕、憂鬱、鼻出血和骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病。

8.3 上市後經驗

ZEJULA 核准使用後，曾發生以下不良反應。由於這些反應是由病人主動通報，病人族群人數不明，因此未必能夠可靠估計其發生率，或確立與藥物暴露之間的因果關係。

血液及淋巴系統異常：全血球減少

免疫系統異常：過敏 (包括急性過敏)

神經系統疾病：可逆性後腦病變症候群 (PRES)

精神疾病：精神混亂狀態/定向力障礙、幻覺、認知障礙 (例如：記憶障礙、專注力障礙)

呼吸道、胸腔及縱膈異常：非感染性肺炎

皮膚及皮下組織疾病：光敏感

血管異常：高血壓危象

9 過量

對於 ZEJULA 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，醫療人員應遵循一般支持性措施，並且治療症狀。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Niraparib 是聚(ADP核糖)聚合酶 (PARP) 酵素 (PARP-1及PARP-2)的抑制劑，PARP 酵素的機能是 DNA 修復。體外試驗顯示，niraparib 引起的細胞毒性可能由於參與 PARP 酵素活性的抑制

· 並增加PARP-DNA 複合物的形成，導致 DNA 損傷、細胞凋亡及細胞死亡。實驗顯示在腫瘤細胞株中，niraparib 引起的細胞毒性增加，不論該細胞株是否具有BRCA1/2缺失。在缺少BRCA1/2 的人類癌症細胞株之小鼠異種移植模式，以及具有突變或原生型BRCA1/2 的同源重組缺陷之人類病人所衍生的異種腫瘤模式，niraparib皆可抑制腫瘤的生長。

10.2 藥效藥理特性

目前尚不清楚 niraparib 的藥效學反應。

高血壓及對心血管的影響

在建議劑量的治療下，niraparib 會影響病人的脈搏及血壓，可能機轉是藥理抑制多巴胺轉運蛋白 (DAT)、正腎上腺素轉運蛋白 (NET)、血清素轉運蛋白 (SERT) [參見動物毒理學及/或藥理學 (10.3.2)]。

PRIMA 試驗的大部分試驗期間，相較於安慰劑組，niraparib 組的脈搏及血壓平均值較基期高。治療期間，niraparib 組和安慰劑組自基期的脈搏最大平均增幅，分別是每分鐘 22.4 下及 14.0 下。治療期間，niraparib 組和安慰劑組自基期的收縮壓最大平均增幅，分別是 24.4 及 19.6 mmHg。治療期間，niraparib 組和安慰劑組自基期的舒張壓最大平均增幅，分別是 15.9 及 13.9 mmHg。

NOVA 試驗的所有試驗期間評估，相較於安慰劑組，niraparib 組的脈搏及血壓平均值較基期高。治療期間，niraparib 組和安慰劑組自基期的脈搏最大平均增幅，分別是每分鐘 24.1 下及 15.8 下。治療期間，niraparib 組和安慰劑組自基期的收縮壓最大平均增幅，分別是 24.5 及 18.3 mmHg。治療期間，niraparib 組和安慰劑組自基期的舒張壓最大平均增幅，分別是 16.5 及 11.6 mmHg。

心臟電生理學

一項隨機分配、安慰劑對照試驗中，針對癌症病人 (367 名接受 niraparib 治療，179 名接受安慰劑治療)，評估了 niraparib 導致 QTc 延長的可能性。這項試驗中，每日一次 niraparib 300 mg 治療未顯著改變 QTc 間期的平均值 (> 20 ms)。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌作用、引發突變、生育能力受損

Niraparib 並未進行致癌性試驗。

在體外哺乳類染色體異常檢測，以及體內大鼠骨髓微核分析中，niraparib 具有誘裂作用。此誘裂作用與 niraparib 的主要藥理學一致，導致基因體不穩定，並顯示對人體可能具基因毒性。細菌反向突變試驗 (Ames 檢測) 證實，niraparib 不會造成突變。

Niraparib 並未進行動物生育力試驗。在重覆口服給藥毒性試驗，大鼠及犬隻每日服用 niraparib 持續 3 個月。給予劑量 ≥ 10 mg/kg 的大鼠及給予劑量 ≥ 1.5 mg/kg 的犬隻，皆可發現副睪及睪丸的精子、精細胞與生殖細胞數量減少。這些劑量的系統性暴露量，分別約為人體每日 300 mg 建議劑量暴露量 (AUC_{0-24hr}) 的 0.3 及 0.012 倍。停止用藥 4 週後，這些發現呈現回復的趨勢。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

在體外試驗，niraparib 會結合至多巴胺轉運蛋白 (DAT)、正腎上腺素轉運蛋白 (NET) 及血清素轉運蛋白 (SERT)。給予細胞半抑制濃度 (IC₅₀) 的 niraparib，發現 niraparib 抑制



細胞回收正腎上腺素及多巴胺，此IC50低於病人接受建議劑量後穩定狀態下(steady-state)的最低濃度 (C_{min})。Niraparib 可能會經由抑制這些轉運蛋白，對病人造成影響(例如心血管或中樞神經系統)。

對切除迷走神經的犬隻靜脈輸注 1、3及10 mg/kg niraparib 30分鐘，相較於給藥前，動脈壓增加的範圍分別是 13 - 20%、18 - 27%及19 - 25%，心跳速率增加的範圍分別是 2 - 11%、4 - 17%及12 - 21%。在這些劑量下，犬隻的未結合態 niraparib 血漿濃度，分別是接受建議劑量病人在穩定狀態下未結合態 C_{max} 的大約 0.5、1.5及5.8 倍。此外，在大鼠和猴子的試驗中，口服 niraparib 後會穿越血腦障壁。兩隻恆河猴口服 niraparib 10mg/kg 後，腦脊髓液 (CSF)濃度和血漿 C_{max} 比值分別是 0.10 及 0.52。

11 藥物動力學特性

在服用單劑 niraparib 300 mg 之後，最大血漿濃度 (C_{max}) 平均值 (\pm SD) 為 804 (\pm 403) ng/mL。每日劑量在 30 mg (核准建議劑量的 0.1 倍) 至 400 mg (核准建議劑量的 1.3 倍) 之間，niraparib 全身性暴露量 (C_{max} 及 AUC) 隨劑量等比例增加。以每日劑量 (劑量範圍 30 mg 至 400 mg) 連續給藥 21 天後，niraparib 暴露量的累積比約為 2 倍。

吸收

Niraparib 的絕對生體利用率約為 73%，口服 niraparib 之後，在 3 小時內達到最大血漿濃度 (C_{max})。

同時食用高脂餐點 (800-1000 卡路里，其中約 50% 的總卡路里來自餐點中的脂肪)，不會顯著影響 niraparib 的藥物動力學。

分佈

Niraparib 與人類血漿蛋白質的結合率為 83.0%，擬似分佈體積 (V_d/F) 的平均值 (\pm SD) 為 1220 (\pm 1114) L。在一項族群藥物動力學分析中，癌症病人的 niraparib V_d/F 為1074 L。

代謝

Niraparib 主要由羧酸酯酶 (CE) 代謝，形成主要非活性代謝物，再進行葡萄糖醛酸化。

排除

多次給藥每日劑量 niraparib 300 mg 後，平均半衰期 ($t_{1/2}$) 為 36 小時。在一項族群藥物動力學分析中，癌症病人的 niraparib 的擬似整體清除率 (CL/F)為16.2 L/h。

排泄：口服單劑經放射線標記的 niraparib 300 mg 後，21 天給藥劑量的回收百分比平均值，尿液為 47.5% (33.4%-60.2%)，糞便為 38.8% (28.3%-47.0%)。合併分析採集 6 天的檢體，自尿液和糞便回收的原型態 niraparib，分別為給藥劑量的 11% 及 19%。

11.1 特殊族群

年齡 (18-65 歲)、種族/族裔、輕度至中度腎功能不全 (CLcr大於等於30至90 mL/min)，對於 niraparib 的藥物動力學未造成具臨床意義的影響。

重度腎功能不全 (CLcr小於30 mL/min)，或需血液透析的末期腎病，對於 niraparib 的藥物動力學影響，目前尚不清楚。

肝功能不全病人：輕度肝功能不全病人 (總膽紅素值低於正常值上限的1.5倍，伴隨任何數值的天門冬胺酸轉胺酶，或膽紅素值低於正常值上限，伴隨天門冬胺酸轉胺酶高於正常值上限)，對於 niraparib 的藥物動力學未造成具臨床意義的影響。

在臨床試驗中，中度肝功能不全病人 (總膽紅素值介於正常值上限的1.5倍到3.0倍之間，伴隨任何數值的天門冬胺酸轉胺酶) (n=8) 服用300mg單一劑量後，體內niraparib暴露值AUC_{inf} 相較於肝功能正常的病人 (n=9) 高出1.56倍 (90% CI = 1.06 – 2.30)。中度肝功能不全病人建議應降低niraparib的使用劑量 [參見中度肝功能不全病人的劑量調整(3.3.2)]，中度肝功能不全並不影響

niraparib的C_{max} 或niraparib與蛋白質結合。

重度肝功能不全(總膽紅素值高於正常值上限的3.0倍，伴隨任何數值的天門冬胺酸轉胺酶)對於niraparib 的藥物動力學的影響，尚不清楚。

12 臨床試驗資料

12.1 晚期卵巢癌之第一線維持治療

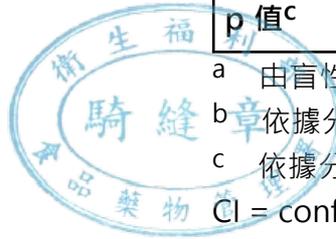
PRIMA 試驗是一項安慰劑對照的雙盲試驗，收錄接受第一線含鉑化療後達到完全或部分反應的病人 (n=733)，以 2:1 的比例隨機分配接受 ZEJULA 或安慰劑治療。起初不論病人的體重或血小板數量為何，起始劑量皆為每日一次 300 mg。本試驗後來進行了調整，病人體重低於 77 公斤 (170 英磅)「或」血小板數量低於 150,000/ μ L，起始劑量為 200 mg；病人體重大於 (含) 77 公斤 (170 英磅)「且」血小板數量高於 (含) 150,000/ μ L，起始劑量為 300 mg。

病人在完成第一線含鉑化療及手術後接受了隨機分配，隨機分配後的分層條件包括：接受第一線含鉑療法時的最佳反應 (完全或部分反應)、是否接受術前輔助化療 (NACT)、同源重组缺陷 (Homologous Recombination Deficient, HRD) 狀態 (陽性、陰性或未定)。HRD 狀態是由美國食品藥物管理局核准的 Myriad myChoice CDx 分析法測定，腫瘤出現 BRCA 突變 (tBRCAm) 或基因組不穩定分數 (genomic instability score, GIS) ≥ 42 皆屬HRD 陽性狀態。主要療效指標為無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)，由盲性中央獨立審查委員會 (blinded independent central review, BICR) 依據《實體腫瘤治療反應評估標準》(RECIST 1.1 版) 來判定。部分案例也採用 RECIST 以外的標準，例如臨床表徵及症狀和 CA-125 的增加。整體存活期 (overall survival, OS) 為額外的療效評估。PFS 的統計檢定採依序階層的方式進行：先對同源重组缺陷(HRD 陽性) 族群進行檢定，再對整體族群進行檢定。病人年齡中位數為 62 歲，隨機分配至 ZEJULA 組的年齡範圍是 32 至 85 歲，隨機分配至安慰劑組的年齡範圍是 33 至 88 歲。白人病人佔所有病人的 89%。試驗基期時，美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 的病人所佔百分比，隨機分配至 ZEJULA 組的病人是 69%，隨機分配至安慰劑組的病人是 71%。美國或加拿大收錄的病人約佔 45%。整體族群中，65% 的病人為第 III 期，35% 為第 IV 期。67% 的病人曾接受過 NACT，69% 的病人在接受第一線含鉑化療後達到完全反應。約 35% 病人 (n=258) 根據基期體重及血小板數量接受ZEJULA 起始劑量為 200 mg 或 300 mg，其中接受ZEJULA 200 mg 為起始劑量的有186 名病人。

PRIMA 試驗結果顯示，不論是同源重组缺陷族群或整體族群，隨機分配至 ZEJULA 組的病人，其 PFS 相較於安慰劑組可達到具統計顯著的改善 (表 10、圖 1 及圖 2)。

表 10：PRIMA 試驗的療效結果 (由 BICR 判定^a)

	同源重组缺陷族群		整體族群	
	ZEJULA (N=247)	安慰劑 (N=126)	ZEJULA (N=487)	安慰劑 (N=246)
PFS 事件， n (%)	81 (33)	73 (58)	232 (48)	155 (63)
PFS 中位數 (95% CI)，以月表示	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
危險比 (HR) ^b (95% CI)	0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)	



p 值 ^c	< 0.0001	< 0.0001
------------------	----------	----------

a 由盲性獨立中央審查委員會 (BICR) 進行療效分析。

b 依據分層 Cox 比例風險模型。

c 依據分層log-rank檢定。

CI = confidence interval, HR = hazard ratio, NE = 無法估計, PFS = progression-free survival.

在探索性的次群體分析中 (根據病人基期體重或血小板數量決定ZEJULA 或安慰劑起始劑量) , PFS 危險比在同源重組缺陷族群 (n=130) 為 0.39 (95% CI: 0.22, 0.72) , 整體族群 (n=258) 為 0.68 (95% CI: 0.48, 0.97) 。

圖 1 : 具同源重組缺陷腫瘤病人的無惡化存活期 – PRIMA (意圖治療群體 , N=373)

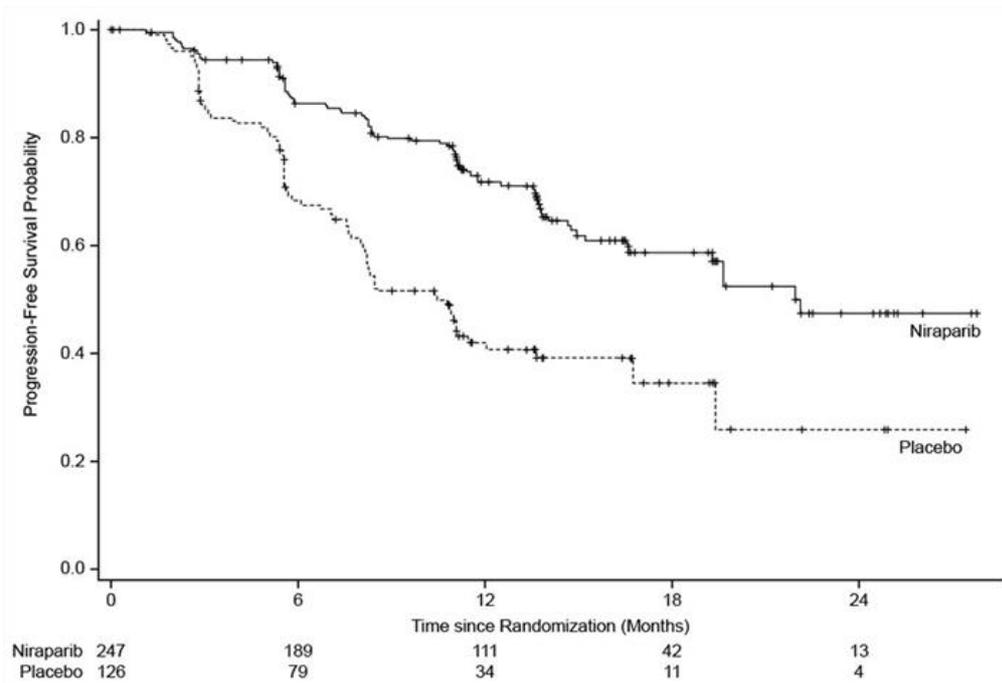
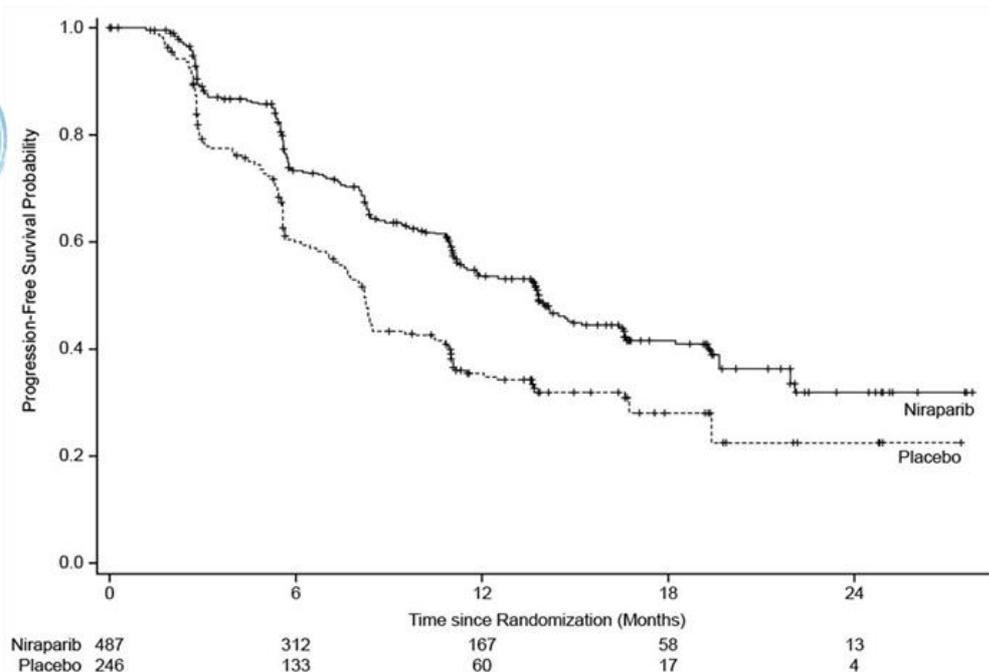


圖 2 : 整體族群的無惡化存活期 – PRIMA (意圖治療群體 , N=733)



本試驗在分析無惡化存活期(PFS)時，整體存活期資料有限，整體族群中僅有11%人數死亡。

12.2 復發性卵巢癌之維持治療

NOVA試驗是一項雙盲、安慰劑對照試驗，收錄對含鉑化療有反應的復發性表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌的病人 (n=553)，在最後一次治療的8週內，以2:1的比例隨機分配至每日口服300 mg ZEJULA 或外觀相同的安慰劑，持續治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。所有病人皆已接受至少兩次含鉑療法，且對於最近一次的含鉑療法有反應（完全或部分反應）。

隨機分配依據倒數第二次含鉑療法後疾病惡化的時間（6個月至未滿12個月及12個月以上）；倒數第二次或最後一次含鉑療法是否併用 bevacizumab（是/否）；最近一次含鉑療法的最佳反應（完全反應及部分反應）進行分層。符合條件的病人，依據gBRCAmut測試的結果分至兩個群體之一。帶有致病性或疑似致病性的生殖細胞BRCA突變的病人，分至gBRCAmut群體 (n=203)，而未帶有生殖細胞BRCA突變的病人，分至non-gBRCAmut群體 (n=350)。

主要療效結果為PFS，主要由中央獨立審查委員會（IRC）依據《實體腫瘤治療反應評估標準》（RECIST 1.1版）來判定。部分案例也採用RECIST以外的標準，例如臨床表徵及症狀和CA-125的增加。

接受ZEJULA治療的病人，年齡中位數範圍是57-64歲；接受安慰劑治療的病人，年齡中位數範圍是58-67歲。白人病人佔所有病人的86%。試驗基期時，ECOG體能狀態為0的病人所佔百分比，接受ZEJULA治療的病人是67%，接受安慰劑的病人是69%。美國或加拿大收錄的病人約佔40%。所有病人對最近一次含鉑療法達到完全反應者約佔51%，自倒數第二次含鉑療法後疾病惡化時間為6-12個月者兩組皆為39%。26%接受ZEJULA治療的病人，以及31%接受安慰劑治療的病人，曾接受bevacizumab療法。約40%病人曾接受3線以上的治療。

在NOVA試驗最初兩個療程的每日劑量中位數，體重低於77公斤（170英磅）或基期血小板數量 $<150,000/\mu\text{L}$ 的病人是207 mg，體重大於77公斤（170英磅）且基期血小板數量 $\geq 150,000/\mu\text{L}$ 的病人是295 mg [參見不良反應的劑量調整(3.3.1)及骨髓抑制(5.1.1)]。

試驗結果顯示，在gBRCAmut群體及non-gBRCAmut群體，隨機分配至ZEJULA組的病人相較於安慰劑組，其PFS皆有統計顯著的改善（表11和圖3及圖4）。

表 11：NOVA 試驗的療效結果 (IRC 評估^a，意圖治療族群)

	gBRCAmut 群體		non-gBRCAmut 群體	
	ZEJULA (N=138)	安慰劑 (N=65)	ZEJULA (N=234)	安慰劑 (N=116)
PFS 中位數，以月表示 (95% CI)	21.0 (12.9, NE)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
危險比 (HR) ^b (95% CI)	0.26 (0.17, 0.41)		0.45 (0.34, 0.61)	
p 值 ^c	< 0.0001		< 0.0001	

a 依據盲性中央獨立放射學及臨床腫瘤學審查委員會 (IRC)，進行療效分析。

b 依據分層Cox 比例風險模型

c 依據分層log-rank檢定

CI = confidence interval, NE = Not Evaluable, PFS = progression-free survival.

圖 3：依據獨立審查委員會評估之gBRCAmut 群體無惡化存活期的 Kaplan-Meier 圖 – NOVA (意圖治療群體，N=203)

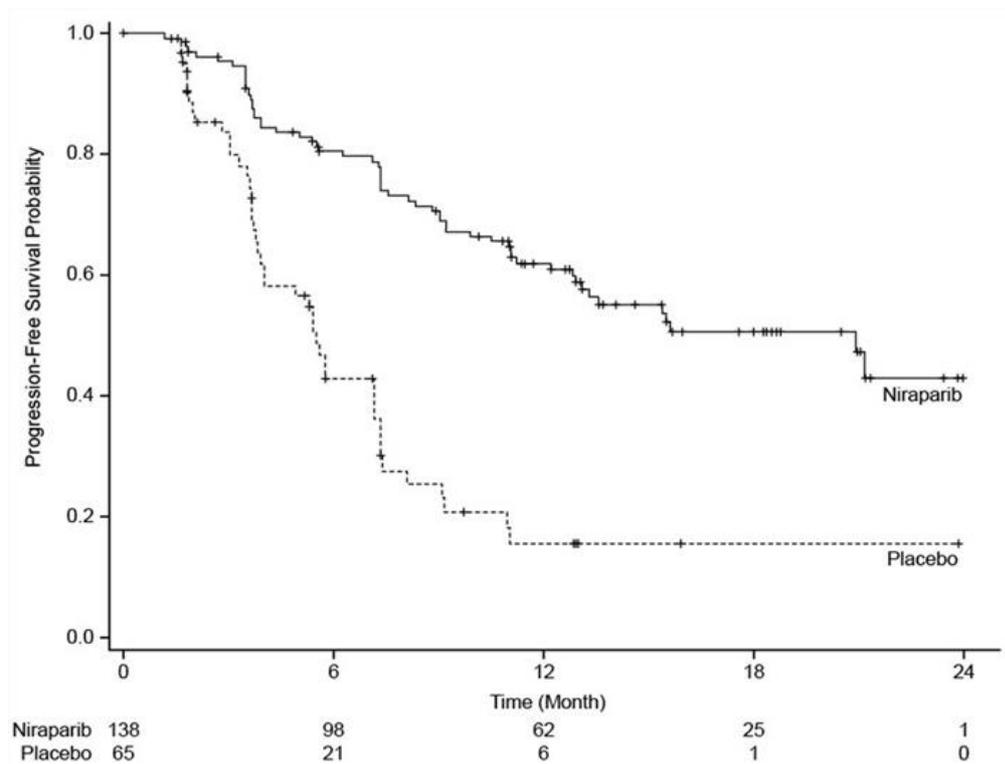
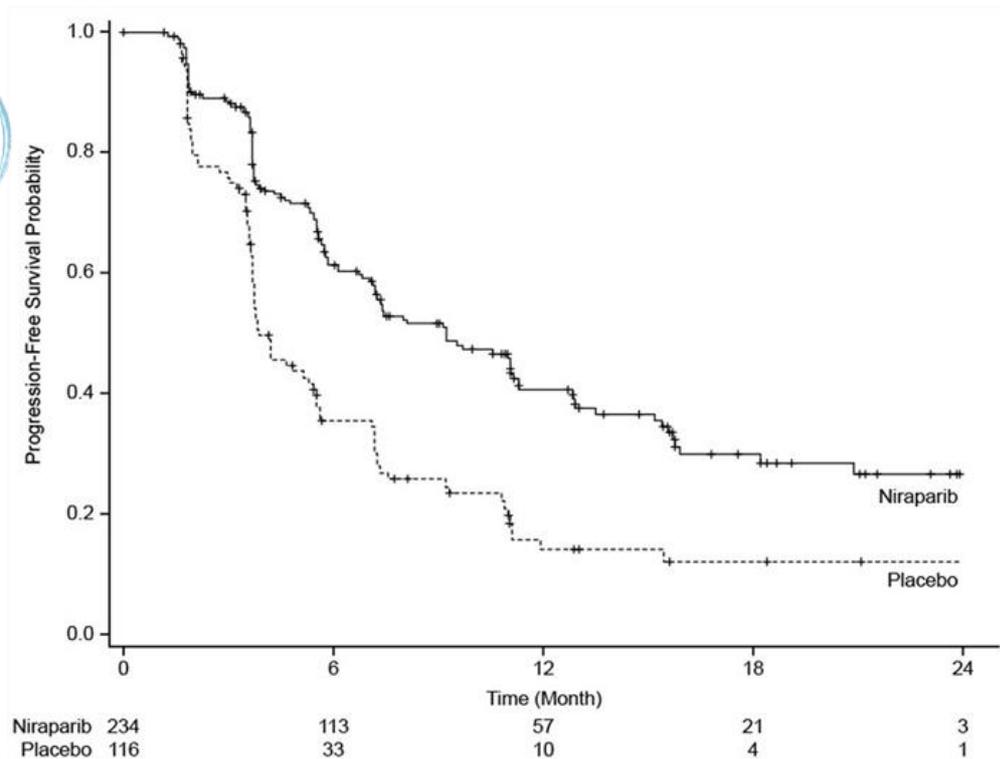


圖 4：依據獨立審查委員會評估之non-gBRCAmut群體無惡化存活期的Kaplan-Meier圖 – NOVA (意圖治療群體，N=350)



NOVA試驗的整體存活期最終分析

整體存活期(OS)列屬NOVA試驗的次要療效指標。於最終分析時，gBRCAmut群體 (n = 203) 已有76%病人死亡，接受ZEJULA治療的病人之OS中位數為40.9個月，接受安慰劑治療的病人為38.1個月 (HR = 0.85 ; 95% CI : 0.61, 1.20) ；而non-gBRCAmut群體 (n = 350) 已有79%病人死亡，接受ZEJULA治療的病人之OS中位數為31.0個月，接受安慰劑治療的病人則為34.8個月 (HR = 1.06 ; 95% CI : 0.81, 1.37) 。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

錠劑裝於泡殼包裝內置於盒中。

13.2 效期

到期日標示於紙盒與泡殼包裝上的EXP處，意指當月的最後一天。

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下。

15 其他

版本：US202209CCDS07TW01

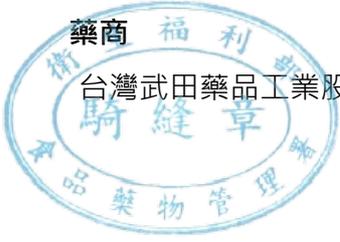
電話：0800-008-999

製造廠

[成品製造廠] Catalent Greenville, 1240 Sugg Parkway, Greenville, North Carolina (NC) 27834, USA

[分包裝廠] Bushu Pharmaceuticals Ltd. Kawagoe Factory 1 Takeno, Kawagoe, Saitama, 350-0801, Japan

113.03.27



台灣武田藥品工業股份有限公司

台北市信義區松高路1號17樓