11.09.2023

▼* ZEJULA (NİRAPARİB):
TEKRARLAYAN OVER KANSERİ İDAME TEDAVİSİNE YÖNELİK ÖNEMLİ ENDİKASYON DÜZENLEMESİ

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı; Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun talebi üzerine ZEJULA (niraparib) adlı ilacın tekrarlayan over kanseri idame tedavisine yönelik endikasyonun **sadece somatik veya germline *BRCA* mutasyonu bulunan hasta popülasyonunu** içerecek şekilde düzenlenmesi hakkında sizi bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tâbi Maddeler Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- **ZEJULA ilacının ikinci basamak veya sonraki basamaklarda platin temelli kemoterapiye tam veya kısmi yanıt veren tekrarlayan (rekürren) epitelyal over, fallop tüpü veya primer periton kanseri bulunan erişkin hastaların idame tedavisine yönelik endikasyonunun sadece somatik veya germline *BRCA* mutasyonu bulunan hasta popülasyonunu içerecek şekilde düzenlenmesi kararı alınmıştır.**
- **Niraparibin bu endikasyonunun düzenlenmesi, niraparibin platine duyarlı tekrarlayan over kanseri hastalarında idame tedavisi olarak etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği bir Faz III çalışması olan ENGOT-OV16/NOVA çalışmasından elde edilen nihai genel sağkalım (OS) analizine dayanmaktadır.**
- **Hekimler, ikinci basamak veya sonraki basamaklarda *BRCA* mutasyonu bulunmayan platine duyarlı tekrarlayan yüksek gradlı seröz epitelyal over, fallop tüpü veya primer periton kanseri hastalarının idame tedavisinde ZEJULA ile yeni tedaviye başlamamalıdır.**
- **Hâlihazırda ikinci basamak veya sonraki basamaklarda *BRCA* mutasyonu bulunmayan platine duyarlı tekrarlayan over kanseri hastalarını ZEJULA ile tedavi eden hekimlerin, söz konusu hastaları için yarar/risk değerlendirmesi yapmaları ve tedaviye devam kararını hastalarıyla birlikte vermeleri istenmektedir.**
- **Bu bildirim, birinci basamak ZEJULA endikasyonu için geçerli değildir.**

Güvenlilik profilinin arka planı

NOVA çalışmasının birincil sonlanım noktası, bağımsız olarak güçlendirilmiş iki kohortta (g*BRCA* mutasyonu bulunan ve g*BRCA* mutasyonu bulunmayan) değerlendirilen progresyonsuz sağkalımdı (PFS) ve her iki kohortta ve g*BRCA* mutasyonu bulunmayan kohorttaki homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) alt gruplarının hepsinde niraparibin faydası gösterilmişti.

NOVA çalışmasının nihai OS analiz bulguları (veri kesim tarihi: 31 Mart 2021) aşağıda verilmiştir:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Sistemi: https://www.turkiyesigorta.com.tr/saglik-asagida

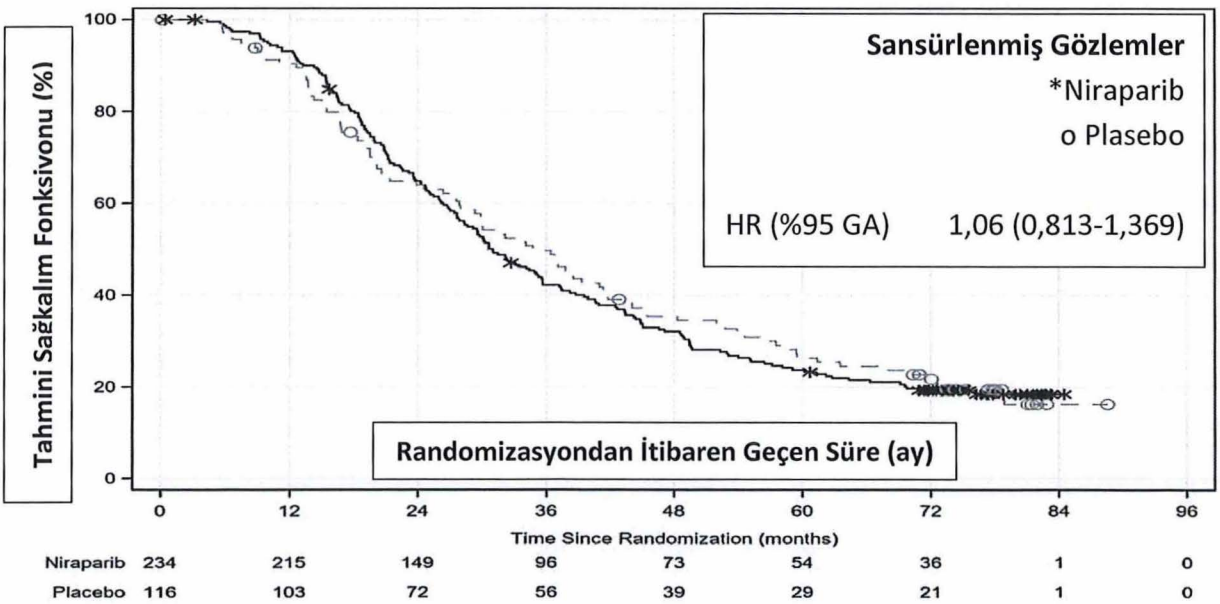
- g*BRCA* mutasyonu bulunan kohortta (n=203), medyan OS'nin niraparib ile tedavi edilen hastalarda 40,9 ay iken, plasebo alan hastalarda 38,1 ay olduğu saptanmıştır (HR = 0,85 [%95 GA 0,61-1,20]).
- g*BRCA* mutasyonu bulunmayan kohortta (n=350), medyan OS'nin niraparib ile tedavi edilen hastalarda 31,0 ay iken, plasebo alan hastalarda 34,8 ay olduğu saptanmıştır (HR = 1,06 [%95 GA 0,81-1,37]).
- g*BRCA* mutasyonu bulunmayan/ HRD pozitif (HRDpos) alt grupta (n=162), niraparib ile tedavi edilen hastalarda medyan OS'nin 35,6 ay iken, plasebo alan hastalarda 41,4 ay olduğu saptanmıştır (HR = 1,29 [%95 GA 0,85-1,95]).

g*BRCA* mutasyonu bulunmayan kohort (Şekil 1) ve g*BRCA* mutasyonu bulunmayan/HRDpos alt gruba (Şekil 2) ait OS Kaplan Meier (KM) eğrileri aşağıda verilmiştir.

Buna ek olarak, g*BRCA* mutasyonu bulunmayan kohortta HRD negatif statüdeki (HRDneg) hastalarda ve HRD statüsü saptanmamış (HRDnd) hastalarda keşif amaçlı bir OS analizi yapılmıştır. Bu analizin sonuçları aşağıda özetlenmektedir:

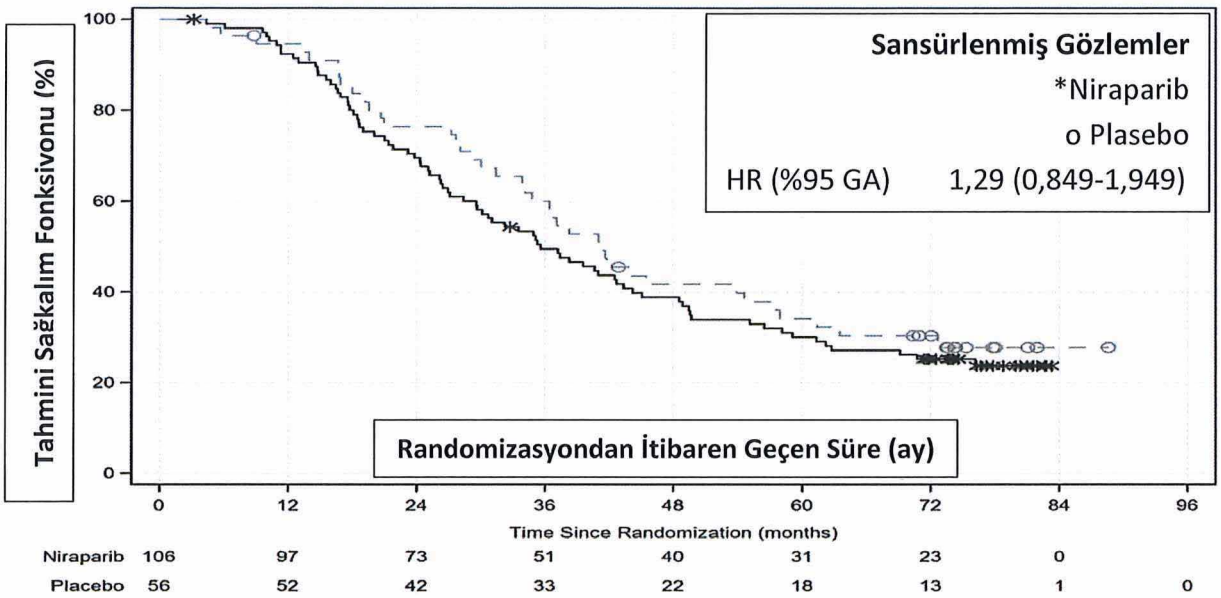
- g*BRCA* mutasyonu bulunmayan/HRDneg alt grupta (n=134) medyan OS'nin niraparib veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda 27,9 ay olduğu saptanmıştır (HR = 0,93 [%95 GA 0,61-1,41]).
- g*BRCA* mutasyonu bulunmayan/HRDnd alt grupta (n=54) medyan OS'nin niraparib ile tedavi edilen hastalarda 29,8 ay iken plasebo alan hastalarda 20,2 ay olduğu saptanmıştır (HR = 0,62 [%95 GA 0,29-1,36]).

Şekil 1: g*BRCA* mutasyonu bulunmayan kohortta genel sağkalım



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1UZmxXYnUyRG83Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Şekil 2: g*BRCA* mutasyonu bulunmayan/HRDpos alt grupta genel sağkalım



Ülkemizde ZEJULA'nın rekürren (tekrarlayan) over kanseri idame tedavisindeki endikasyonu NOVA çalışması OS analizine dayanılarak aşağıdaki gibi güncellenmiştir:

> "Platinli tedavinin tamamlanmasından en az 6 ay veya sonrasında nüks eden platin duyarlı, yüksek gradlı seröz epitelyal over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanser hastası olan ve nüks nedeniyle uygulanan platin esaslı kemoterapiye yanıt veren (tam veya kısmi), ECOG performans durumu 0-1 olan **somatik veya germline BRCA mutant (BRCA1/2 mutasyonu, akreditasyon almış bir laboratuvarda çalışılmış olmalıdır)** yetişkin hastaların idame tedavisi için monoterapi olarak kullanımda endikedir."

ZEJULA'ya ait Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından ilgili değişiklikleri içerecek şekilde güncellenmiştir.

Hekimlere yönelik tavsiyeler:

- Hekimler, ikinci basamak veya sonraki basamaklarda *BRCA* mutasyonu bulunmayan platine duyarlı tekrarlayan yüksek gradlı seröz epitelyal over, fallop tüpü veya primer periton kanseri hastalarının idame tedavisinde ZEJULA ile yeni tedaviye başlamamalıdır.
- Hâlihazırda ikinci basamak veya sonraki basamaklarda *BRCA* mutasyonu bulunmayan platine duyarlı tekrarlayan over kanseri hastalarını ZEJULA ile tedavi eden hekimlerin, söz konusu hastaları için yarar/risk değerlendirmesi yapmaları ve tedaviye devam kararını hastalarıyla birlikte vermeleri istenmektedir.

Bu bildirim, platin temelli kemoterapiye tam veya kısmi yanıt veren ileri evre epitelyal, over, fallop tüpü veya primer kanser bulunan erişkin hastalarında idame tedavisine yönelik **birinci basamak ZEJULA endikasyonu için geçerli değildir.**

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q5NRZ1AxakTUZmxXYnUyRG8Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Raporlama Gerekliliği:

Niraparib reçete edilirken yukarıda belirtilen uyarıları dikkate almanız gerektiğini ve bu ilacın kullanımında herhangi bir advers reaksiyonla karşılaşılması halinde Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesini, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TÜFAM) (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; telefon: 0312 218 30 00, 0800 314 00 80) ve/veya GlaxoSmithKline İlaçları San. Ve Tic. A.Ş. firmasını (e-posta: IST_TR_Safety@gsk.com, telefon: 444 5 475) bilgilendirmeniz gerektiğini hatırlatmak isteriz. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Dr. Z. Diyar Akkaynak
Ülke Medikal Direktörü

Ecz. Gözde Dalan
Farmakovijilans Yetkilisi

* ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1UZmxXYnUyRG83Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys