

เอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับแพทย์

เวลเซด®

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

1.1 ชื่อยา

เวลเซด® (บอร์ทีโซมิบ (INN: bortezomib))

1.2 ความแรง

แต่ละขวดยาประกอบด้วย บอร์ทีโซมิบ 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

1.3 รูปแบบยา

ผงยาสำหรับละลายสำหรับฉีด

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสําคัญ

2.1 ส่วนประกอบตัวยาสําคัญ

เวลเซด (บอร์ทีโซมิบ) สำหรับฉีดเป็นสารต้านมะเร็งซึ่งอยู่ในรูปยาฉีดทางหลอดเลือดดำ (IV) หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC)

2.2 ปริมาณตัวยาสําคัญ

แต่ละขวดยามีขนาดใช้ครั้งเดียวประกอบด้วย

- บอร์ทีโซมิบ 1.0 มิลลิกรัม ในรูปผงยา lyophilized ซึ่งปราศจากเชื้อและสารไม่ออกฤทธิ์ ได้แก่ แมนนิทอล 10 มิลลิกรัม, USP/EP (สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น) หรือ
- บอร์ทีโซมิบ 3.5 มิลลิกรัม ในรูปผงยา lyophilized ซึ่งปราศจากเชื้อและสารไม่ออกฤทธิ์ ได้แก่ แมนนิทอล 35 มิลลิกรัม, USP/EP (สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำหรือให้เข้าใต้ผิวหนัง)

สำหรับสารปรุงแต่งยา ดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

เวลเซด (บอร์ทีโซมิบ) สำหรับฉีด จำหน่ายในกล่องเดี่ยวซึ่งบรรจุยา 1 ขวด ในปริมาณขวดละ 5 มิลลิลิตร ประกอบด้วย บอร์ทีโซมิบ 1 มิลลิกรัม หรือขวดละ 10 มิลลิลิตรประกอบด้วย บอร์ทีโซมิบ 3.5 มิลลิกรัม ในรูปผงยาหรือรูปผงยาเกาะเป็นก้อนแข็งสีขาวถึงสีขาวออกสีเหลืองอ่อน

- ขวดขนาดใช้ครั้งเดียวมีตัวยาสําคัญ 1.0 มิลลิกรัม
- ขวดขนาดใช้ครั้งเดียวมีตัวยาสําคัญ 3.5 มิลลิกรัม

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

เวลเซด (บอร์ทีโซมิบ) สำหรับฉีดมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma)

เวลเซด (บอร์ทีโซมิบ) สำหรับฉีดมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซล (mantle cell lymphoma)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

เวลเซดอาจให้โดยวิธีดังต่อไปนี้

- ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) โดยการฉีดยาแบบรวดเร็ว (bolus) ภายในเวลา 3 ถึง 5 วินาที หรือ
- ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ที่ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

เนื่องจากการให้ยาแต่ละวิธีจะมีความเข้มข้นหลังจากการผสมยาที่แตกต่างกัน จึงควรใช้ความระมัดระวังเมื่อต้องคำนวณปริมาณของยาที่จะให้

ในการให้แวลเซดแต่ละครั้ง ควรให้ระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 72 ชั่วโมง

แวลเซดใช้ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น การฉีดเข้าทางไขสันหลังทำให้เสียชีวิตได้

อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยแวลเซดซ้ำสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ซึ่งเคยตอบสนองต่อการรักษาด้วยแวลเซดมาก่อน (*ดูด้านล่าง และหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*)

ขนาดให้ยา

การใช้เป็นยาขนานเดียว

โรคมัลติเพิล มัยอีโลมา ชนิดกลับเป็นซ้ำ (Relapsed Multiple Myeloma) และ โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ ชนิดกลับเป็นซ้ำ (Relapsed Mantle Cell Lymphoma)

ขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยาที่แนะนำของแวลเซด คือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้ง ให้สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ (วันที่ 1, 4, 8 และ 11) ตามด้วยระยะพักยา 10 วัน (วันที่ 12-21) สำหรับการขยายการรักษาที่มากกว่า 8 รอบการรักษา อาจให้แวลเซดตามกำหนดมาตรฐาน (standard schedule) หรือสำหรับโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา ชนิดกลับเป็นซ้ำ (relapsed multiple myeloma) ให้แวลเซดตามขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance schedule) คือ ให้สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (วันที่ 1, 8, 15 และ 22) ตามด้วยระยะพักยา 13 วัน (วันที่ 23-35) การให้แวลเซดแต่ละครั้ง ควรให้มีการทิ้งช่วงเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงก่อนให้ครั้งต่อไป

การปรับขนาดยาและการเริ่มต้นให้ยาใหม่อีกครั้ง

ควรหยุดยาแวลเซดในการรักษาเมื่อเริ่มเกิดความเป็นพิษที่ไม่ใช่ต่อระบบโลหิตที่รุนแรงระดับ 3 หรือความเป็นพิษต่อระบบโลหิตระดับ 4 ซึ่งไม่รวมภาวะอาการผิดปกติทางระบบประสาทตามที่กล่าวด้านล่างนี้ (*ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา*) เมื่ออาการจากความเป็นพิษหายสนิทแล้ว อาจเริ่มต้นให้แวลเซดใหม่อีกครั้งด้วยขนาดยาที่ลดลง 25% (จาก 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้งลดลงเป็น 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้ง และจาก 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้งลดลงเป็น 0.7 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้ง)

อาการปวดจากระบบประสาทและ/หรือภาวะประสาทรับรู้ความรู้สึกส่วนปลายหรือประสาทมอเตอร์ผิดปกติ

ตารางต่อไปนี้จะแสดงการปรับเปลี่ยนขนาดยาที่แนะนำในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากระบบประสาทที่เกิดจากแวลเซด (Velcade-related neuropathic pain) และ/หรือ ภาวะประสาทรับรู้ความรู้สึกส่วนปลายผิดปกติ (peripheral sensory neuropathy) ที่สัมพันธ์กับการใช้แวลเซด (ตารางที่ 1) มีรายงานการเกิดความผิดปกติขั้นรุนแรงของระบบประสาทอัตโนมัติ (severe autonomic neuropathy) ส่งผลให้หยุดการรักษาแบบชั่วคราวหรือถาวร ผู้ป่วยที่มีภาวะผิดปกติของระบบประสาทขั้นรุนแรงอยู่ก่อนแล้ว ควรใช้แวลเซดหลังจากมีการประเมินถึงความเสี่ยง และประโยชน์ที่จะได้รับอย่างถี่ถ้วนแล้วเท่านั้น

ตารางที่ 1: การปรับเปลี่ยนขนาดยาที่แนะนำเมื่อเกิดอาการปวดจากระบบประสาทที่เกิดจากแวลเซด (VELCADE-related neuropathic pain) และ/หรือ ภาวะประสาทรับรู้ความรู้สึกส่วนปลายหรือประสาทมอเตอร์ผิดปกติ (Peripheral Sensory or Motor Neuropathy)

ความรุนแรงของภาวะประสาทส่วนปลาย ผิดปกติ อาการและอาการแสดง ^a	การปรับขนาดยาและการใช้ยา
ระดับ 1 (ไม่มีอาการ ; ปฏิกริยาตอบสนองของ เส้นเอ็นชั้นลึกหายไป (loss of deep tendon reflexes) หรือมีอาการชา) โดยปราศจากความ ปวดหรือสูญเสียการทำงาน	ไม่ต้องปรับขนาดยา
ระดับ 1 ที่มีอาการปวด หรือระดับ 2 (มีอาการปาน กลาง; ทำกิจกรรมที่ใช่ของใช้ในชีวิตประจำวัน (instrumental ADL) ได้จำกัดเฉพาะอุปกรณ์ เท่านั้น) ^b	ลดแวลเขตเป็น 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือ เปลี่ยนตารางการรักษาด้วยแวลเขตเป็น 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง
ระดับ 2 ที่มีอาการปวด หรือระดับ 3 (มีอาการ รุนแรง; ทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน (self care ADL) ได้จำกัดเฉพาะการดูแลตนเองเท่านั้น ^c)	พักการใช้แวลเขตจนกว่าความเป็นพิษจะหายไป เมื่อความเป็นพิษหายแล้วเริ่มต้นให้แวลเขตใหม่ อีกครั้งในขนาดยาที่ ลดลงเป็น 0.7 มิลลิกรัมต่อ ตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง
ระดับ 4 (มีผลคุกคามต่อชีวิต ; มีสิ่งบ่งชี้ถึงความ ต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วน)	หยุดการใช้แวลเขต

^a การจำแนกระดับอ้างอิงจาก NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0

^b กิจกรรมในชีวิตประจำวันเกี่ยวกับการใช้อุปกรณ์ (instrumental ADL) จะหมายถึงการเตรียมอาหาร การซื้อของชำหรือเสื้อผ้า การใช้
โทรศัพท์ การนับหยิบจับเงิน เป็นต้น

^c กิจกรรมในชีวิตประจำวันเกี่ยวกับการดูแลตนเอง (self care ADL) จะหมายถึงการอาบน้ำ การใส่และการถอดเสื้อผ้า การรับประทานอาหารด้วย
ตนเอง การใช้ห้องน้ำ การรับประทานยา และการไม่ป่วยติดเตียง

การใช้เป็นยาร่วมหลายขนานในการรักษา

โรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และไม่สามารถ เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cell Transplantation) ได้

ขนาดยาที่แนะนำในการใช้ร่วมกับ เมลฟาแลน (melphalan) และ เพรดนิโซน (prednisone)

แวลเขต (บอร์โทโซมิบ) สำหรับฉีดจะใช้ร่วมกับยา เมลฟาแลน (melphalan) ชนิดรับประทานและยาเพ
รดนิโซน (prednisone) ชนิดรับประทานโดยให้ 9 รอบการรักษา รอบละ 6 สัปดาห์ ดังแสดงในตารางที่
2 โดยรอบการรักษาที่ 1-4 ใช้แวลเขต สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (วันที่ 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 และ 32) ใน
รอบการรักษาที่ 5-9 ใช้แวลเขตสัปดาห์ละ 1 ครั้ง (วันที่ 1, 8, 22 และ 29)

ตารางที่ 2: ขนาดยาที่แนะนำสำหรับแวลเขตในการใช้ร่วมกับ เมลฟาแลน (melphalan) และ เพรดนิโซน (prednisone) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (Multiple Myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษา มาก่อนและผู้ซึ่งไม่สามารถเข้ารับการปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cell Transplantation) ได้

แวลเขตสัปดาห์ละ 2 ครั้ง (รอบการรักษาที่ 1-4)						
สัปดาห์ที่	1	2	3	4	5	6

Vc (1.3 mg/m ²)	วันที่ 1	--	--	วันที่ 4	วันที่ 8	วันที่ 11	ระยะพัก (Rest Period)	วันที่ 22	วันที่ 25	วันที่ 29	วันที่ 32	ระยะพัก (Rest Period)
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	--	--	ระยะพัก (Rest Period)	--	--	--	--	ระยะพัก (Rest Period)
แวลเขตสัปดาห์ละ 1 ครั้ง (รอบการรักษาที่ 5-9)												
สัปดาห์ที่	1			2		3	4	5	6			
Vc (1.3 mg/m ²)	วันที่ 1	--	--	--	วันที่ 8	ระยะพัก (Rest Period)	วันที่ 22	วันที่ 29	ระยะพัก (Rest Period)			
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	--	ระยะพัก (Rest Period)	--	--	ระยะพัก (Rest Period)			

Vc = แวลเขต; m = เมลฟาแลน (melphalan), p = เพรดนิโซน (prednisone)

แนวทางในการบริหารขนาดยาสำหรับการใช้ร่วมกับ เมลฟาแลน (Melphalan) และ เพรดนิโซน (Prednisone)

การปรับขนาดยาและการเริ่มการรักษาใหม่เมื่อใช้แวลเขตร่วมกับ เมลฟาแลน (melphalan) และ เพรดนิโซน (prednisone)

ก่อนเริ่มรอบการรักษาใหม่

- จำนวน เกล็ดเลือด ควร $\geq 70 \times 10^9$ ต่อลิตรและจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (absolute neutrophil count, ANC) ควร $\geq 1.0 \times 10^9$ ต่อลิตร
- อาการเป็นพิษที่ไม่ใช่ต่อระบบโลหิต ควรแก้ไขให้อยู่ในระดับ 1 หรือที่ค่าฐานเริ่มต้น (baseline)

ตารางที่ 3: การปรับขนาดยาในรอบการรักษาถัดไป

ความเป็นพิษ	การปรับขนาดยาหรือเลื่อนเวลาการรักษาออก
ความเป็นพิษต่อระบบโลหิตระหว่างรอบการรักษา:	

ความเป็นพิษ	การปรับขนาดยาหรือเลื่อนเวลาการรักษาออก
<ul style="list-style-type: none"> หากมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 เป็นเวลานาน หรือ เกล็ดเลือดต่ำ หรือ เกล็ดเลือดต่ำร่วมกับมีเลือดออกในรอบการรักษาก่อนหน้านี้ 	ควรพิจารณาลดขนาดยา เมลฟาแลน (melphalan) ลง 25% ในรอบการรักษาถัดไป
<ul style="list-style-type: none"> หากจำนวนเกล็ดเลือด $\leq 30 \times 10^9$ ต่อลิตร หรือ ANC $\leq 0.75 \times 10^9$ ต่อลิตร ในวันที่ได้รับแวลเซด (นอกเหนือจากวันที่ 1) 	ควรหยุดใช้แวลเซด
<ul style="list-style-type: none"> หากต้องหยุดใช้แวลเซดหลายครั้งใน 1 รอบการรักษา (≥ 3 ครั้ง ระหว่างการใช้ยา สัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือ ≥ 2 ครั้ง ในการใช้ยา สัปดาห์ละ 1 ครั้ง) 	ขนาดของแวลเซดควรลดลงหนึ่งระดับ (1 dose level) (จาก 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เหลือเพียง 1 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือ จาก 1 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เหลือเพียง 0.7 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร)
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ต่อระบบโลหิต \geq ระดับ 3	การใช้แวลเซดควรหยุดจนกระทั่งอาการของความเป็นพิษลดลงถึงระดับ 1 หรือค่าฐานเริ่มต้น (baseline) หลังจากนั้นอาจเริ่มให้แวลเซดใหม่โดยใช้ขนาดลดลงหนึ่งระดับ (1 dose level) (จาก 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เหลือเพียง 1 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือจาก 1 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เหลือเพียง 0.7 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) สำหรับอาการปวดจากระบบประสาท และ/หรือ ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติที่สัมพันธ์กับการใช้แวลเซด ควรหยุดยา และ/หรือ ปรับขนาดยาตามที่แนะนำในตารางที่ 1

ข้อมูลเพิ่มเติมของ เมลฟาแลน (melphalan) และ เพรดนิโซน (prednisone) สามารถดูได้จากเอกสารกำกับยาของยาของผู้ผลิต

โรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และสามารถเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cell) ได้

ขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำของแวลเซดในการใช้เป็นยาร่วมกับยาอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) คือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ให้สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1, 4, 8 และ 11 ตามด้วยระยะพักยา 10-18 วันนับเป็นหนึ่งรอบการรักษา ควรให้การรักษา 3 ถึง 6 รอบการรักษาโดยเว้นช่วงเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงก่อนให้แวลเซดครั้งต่อไป

การปรับขนาดแวลเซดสำหรับผู้ป่วยที่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายได้ให้ใช้ตามแนวทางการปรับขนาดยาที่กำหนดในการใช้เป็นยาเดี่ยว (ตารางที่ 1) ข้างต้น

สำหรับขนาดของยาอื่นที่ใช้ร่วมกับแวลเซดสามารถดูได้จากเอกสารกำกับยาของผู้ผลิต

โรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ

ขนาดยาที่แนะนำเมื่อใช้ร่วมกับ Pegylated Liposomal-ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin)

สำหรับขนาดยาและการปรับขนาดยาของแวลเซด ดูหัวข้อ การใช้เป็นยาขนานเดียว

ให้ Pegylated Liposomal ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) ในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆในเวลา 1 ชั่วโมง ในวันที่ 4 ของการใช้ แวลเซดแบบสูตร 3 สัปดาห์ หลังจากฉีดแวลเซดแล้ว

ข้อมูลเพิ่มเติมของ Pegylated Liposomal doxorubicin (doxorubicin) สามารถดูได้จากเอกสารกำกับยาของผู้ผลิต

ขนาดยาที่แนะนำเมื่อใช้ร่วมกับ เดกซาเมทาโซน (Dexamethasone)

สำหรับขนาดยาและการปรับขนาดยาของแวลเซด ดูหัวข้อ การใช้เป็นยารักษาเดี่ยว

ให้ เดกซาเมทาโซน (Dexamethasone) โดยการรับประทานในขนาด 20 มิลลิกรัมในวันที่ได้รับยาแวลเซดและวันหลังจากนั้น

ข้อมูลเพิ่มเติมของ เดกซาเมทาโซน (Dexamethasone) สามารถดูได้จากเอกสารกำกับยาของผู้ผลิต

การรักษาสำหรับโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma)

ผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อการรักษาด้วยแวลเซด (ไม่ว่าใช้เป็นยารักษาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่น) และผู้ที่เกิดโรคซ้ำ ควรเริ่มการรักษาอีกครั้งในขนาดล่าสุดที่เคยใช้ที่สามารถทนได้ ดูขนาดยาได้จากหัวข้อ การใช้เป็นยาเดี่ยว

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซล (Mantle Cell Lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

ขนาดยาที่แนะนำเมื่อใช้ร่วมกับ ริทูซิแมบ (rituximab), ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide), ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) และ เพรดนิโซน (prednisone)

สำหรับขนาดยาของแวลเซด ดูหัวข้อ การใช้เป็นยารักษาเดี่ยว แนะนำให้แวลเซด 6 รอบการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองครั้งแรกต่อการรักษาในรอบการรักษาที่ 6 ควรให้แวลเซดเพิ่มอีก 2 รอบการรักษา

ให้ยาต่อไปนี้ในวันที่ 1 ของแต่ละรอบการรักษาของแวลเซดนาน 3 สัปดาห์โดยการให้ทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ ริทูซิแมบ (rituximab) 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) 750 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) 50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ส่วน เพรดนิโซน (prednisone) ให้โดยการรับประทานในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในวันที่ 1,2,3,4 และ 5 ของแต่ละรอบการรักษา

การปรับขนาดยาระหว่างการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซล (Mantle Cell Lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

ก่อนวันแรกของรอบการรักษาใหม่ (รอบการรักษาอื่นที่ไม่ใช่รอบการรักษาที่ 1)

- จำนวนเกล็ดเลือด ควร $\geq 100 \times 10^9$ ต่อลิตรและจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (absolute neutrophil count, ANC) ควร $\geq 1.5 \times 10^9$ ต่อลิตร
- ซีโมโกลบินควร ≥ 8 กรัมต่อเดซิลิตร (≥ 4.96 มิลลิโมลต่อลิตร)
- อาการเป็นพิษที่ไม่ใช่ต่อระบบโลหิต ควรแก้ไขให้อยู่ในระดับ 1 หรือที่ ค่าฐานเริ่มต้น (baseline)

ต้องหยุดการรักษาด้วยแวลเซด เมื่อเริ่มเกิดความเป็นพิษที่ไม่ใช่ต่อระบบโลหิตระดับ 3 หรือความเป็นพิษต่อระบบโลหิตระดับ 3 ซึ่งไม่รวมภาวะความผิดปกติทางประสาท (ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา) สำหรับการปรับขนาดยา ดูตารางที่ 4 ด้านล่าง

ตารางที่ 4: การปรับขนาดยาระหว่างการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซล (Mantle Cell Lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

ความเป็นพิษ	การปรับขนาดยาหรือชะลอการรักษา
ความเป็นพิษต่อระบบโลหิต	

ความเป็นพิษ	การปรับขนาดยาหรือชะลอการรักษา
<ul style="list-style-type: none"> หากมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข ≥ ระดับ 3 ขึ้นไป หรือมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 4 นานกว่า 7 วันหรือจำนวนเกล็ดเลือด < 10×10^9 ต่อลิตร 	<p>ควรหยุดการรักษาด้วยแวลเชดนานได้ถึง 2 สัปดาห์จนกว่าผู้ป่วยจะมี ANC $\geq 0.75 \times 10^9$ ต่อลิตรและจำนวนเกล็ดเลือด $\geq 25 \times 10^9$ ต่อลิตร</p> <ul style="list-style-type: none"> หากหลังจากหยุดใช้แวลเชดชั่วคราวแล้วความเป็นพิษยังไม่หาย ตามที่ระบุข้างต้น ต้องหยุดใช้แวลเชด หากความเป็นพิษหาย นั่นคือผู้ป่วยมี ANC $\geq 0.75 \times 10^9$ ต่อลิตรและจำนวนเกล็ดเลือด $\geq 25 \times 10^9$ ต่อลิตร ควรลดขนาดของ แวลเชดลง 1 ระดับ (จาก 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เหลือ 1 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือจาก 1 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เหลือ 0.7 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร)
<ul style="list-style-type: none"> หากจำนวนเกล็ดเลือด < 25×10^9 ต่อลิตร หรือ ANC < 0.75×10^9 ต่อลิตรในวันที่ได้รับแวลเชด (หรือวันอื่นที่ไม่ใช่วันที่ 1) 	<p>ควรหยุดใช้แวลเชดชั่วคราว</p>
<p><i>ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ต่อระบบโลหิต ≥ ระดับ 3</i></p>	<p>การใช้แวลเชดควรหยุดจนกระทั่งอาการของความเป็นพิษลดลงถึงระดับ 2 หรือดีกว่านั้น หลังจากนั้นอาจเริ่มใช้แวลเชดที่ขนาดลดลงหนึ่งระดับ (จาก 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เหลือ 1 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือจาก 1 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เหลือ 0.7 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร)</p> <p>สำหรับอาการปวดจากประสาท และ/หรือ ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติที่สัมพันธ์กับการใช้แวลเชด ควรหยุดยาและ/หรือปรับขนาดยาตามที่ระบุในตารางที่ 1</p>

สำหรับขนาดของ ริทูซิแมบ (rituximab) ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) หรือ เพรดนิโซน (prednisone) สามารถดูได้จากเอกสารกำกับยาของผู้ผลิตของยาแต่ละชนิด

ประชากรผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยสูงอายุ

ดูข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องถิ่น

ผู้ป่วยเด็ก

ดูข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องถิ่น

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

ระดับของภาวะการทำงานของไตบกพร่องไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของแวลเชด ดังนั้น ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องนี้ แต่การล้างไต (dialysis) อาจลดความ

เข้มข้นของแวลเซด ดังนั้นจึงควรให้ยาหลังจากทำการล้างไต (dialysis) (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้น และควรได้รับการรักษาตามขนาดของแวลเซดที่แนะนำ สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลางหรือรุนแรง ดูตารางที่ 5 ด้านล่าง (และดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ตารางที่ 5: การปรับขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับแวลเซดในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

	ระดับบิลิรูบิน	ระดับเอนไซม์ SGOT (AST)	การปรับขนาดยาเริ่มต้นสำหรับโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) และโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซล (Mantle Cell Lymphoma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ (1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร สัปดาห์ละ 2 ครั้ง)
ระดับเล็กน้อย	≤ 1.0 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติ (ULN)	> ระดับสูงสุดของค่าปกติ (ULN)	ไม่ต้องปรับขนาดยา
	> 1.0 ถึง 1.5 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติ (ULN)	ค่าใดก็ตาม	ไม่ต้องปรับขนาดยา
ระดับปานกลาง	> 1.5 ถึง 3 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติ (ULN)	ค่าใดก็ตาม	ลดขนาดแวลเซดลงเหลือ 0.7 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในรอบการรักษาแรก พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือลดขนาดยาลงเหลือ 0.5 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในรอบการรักษาถัดไป โดยขึ้นอยู่กับความทนต่อยาของผู้ป่วย
ระดับรุนแรง	> 3 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติ (ULN)	ค่าใดก็ตาม	

ตัวย่อ SGOT ย่อมาจาก serum glutamic oxaloacetic transaminase

AST ย่อมาจาก aspartate aminotransferase

ULN ย่อมาจาก upper limit of the normal range

การบริหารยา

แวลเซดจะให้ทางหลอดเลือดดำหรือให้ทางใต้ผิวหนัง เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำจะให้แวลเซดโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบรวดเดียว (bolus) ภายในเวลา 3-5 วินาที ผ่านทางท่อสวนหลอดเลือดดำส่วนปลายหรือส่วนกลาง (peripheral or central intravenous catheter) ตามด้วยการไลยาในท่อสวนหลอดเลือดโดยการให้สารละลาย 0.9% โซเดียม คลอไรด์ (sodium chloride) สำหรับฉีด สำหรับการให้ทางใต้ผิวหนังจะฉีดสารละลายที่ทำการผสมแล้วที่บริเวณต้นขา (ด้านซ้ายหรือด้านขวา) หรือท้อง (ด้านซ้ายหรือด้านขวา) ควรเปลี่ยนบริเวณที่ฉีดยาในการฉีดยาครั้งถัดไป

หากเกิดปฏิกิริยา ณ บริเวณที่ฉีดยา หลังจากฉีดแวลเซดเข้าใต้ผิวหนัง อาจใช้สารละลายแวลเซดที่มีความเข้มข้นน้อยลง (ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร แทนความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) ฉีดใต้ผิวหนัง หรือเปลี่ยนไปฉีดเข้าหลอดเลือดดำแทน

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้แวลเซดในผู้ป่วยที่แพ้ยา ต่อมอร์ทีโซมิม โบรอน หรือแมนนิทอล

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

การให้แวลเซด ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการใช้ยาต้านมะเร็ง

มีรายงานการเสียชีวิตจากการให้แวลเซดเข้าทางไขสันหลังโดยไม่ตั้งใจ แวลเซดใช้สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือใต้ผิวหนังเท่านั้น ห้ามฉีดแวลเซดเข้าทางไขสันหลัง

โดยสรุปข้อมูลด้านความปลอดภัยของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแวลเซดแบบเป็นยาระยะยาวมีความคล้ายคลึงกับข้อมูลที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับแวลเซดร่วมกับ เมลฟาแลน (melphalan) และ เพรดนิโซน (prednisone)

ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral Neuropathy)

การรักษาด้วยแวลเซดทำให้เกิดภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (peripheral neuropathy; PN) ได้โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับเส้นประสาทรับความรู้สึก อย่างไรก็ตาม มีการรายงานการเกิดภาวะผิดปกติอย่างรุนแรงของภาวะประสาทมอเดอร์ ร่วมหรือไม่ร่วมกับภาวะประสาทรับความรู้สึกส่วนปลายผิดปกติ

ผู้ป่วยที่มีอาการ (ชา ปวดหรือรู้สึกแสบร้อนบริเวณมือและเท้า) อยู่ก่อนแล้ว และ/หรือ มีอาการแสดงของภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ อาจทำให้ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติเหล่านี้แย่ลง (รวมถึง \geq ระดับ 3) ในระหว่างที่รักษาด้วยแวลเซด ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอาการของภาวะประสาทผิดปกติ เช่น ความรู้สึกแสบร้อน ความรู้สึกผิวสัมผัสไวเกินปกติ ความรู้สึกผิวสัมผัสบกพร่อง ความรู้สึกเหน็บชา ความรู้สึกไม่สบาย ปวดจากประสาทผิดปกติ หรือ อ่อนแรง ในการศึกษาในระยะที่ 3 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้แวลเซดเข้าทางหลอดเลือดดำกับทางใต้ผิวหนังพบว่าอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ \geq ระดับ 2 เท่ากับ 24% สำหรับการให้ยาเข้าใต้ผิวหนัง และเท่ากับ 41% สำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ($p = 0.0124$) ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ ≥ 3 จะเกิดขึ้น 6% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเข้าใต้ผิวหนัง เปรียบเทียบกับ 16% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ ($p = 0.0264$) (ตารางที่ 9) ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติมาก่อนหรือมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติอาจได้ประโยชน์จากการเริ่มใช้แวลเซดโดยการให้เข้าใต้ผิวหนัง

ผู้ป่วยที่เพิ่งมีอาการครั้งแรกหรือมีอาการของภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติที่แย่ลง อาจต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา ตารางการรักษา หรือเปลี่ยนมาให้ยาเข้าใต้ผิวหนังแทน (*ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดใช้ยา และวิธีการบริหารยา*) ในการศึกษาในระยะที่ 3 เปรียบเทียบระหว่างการให้แวลเซดแบบยาเดียวกับเดกซาเมทาโซนในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ภายหลังการปรับขนาดยา พบว่า 51% ของผู้ป่วยที่มีภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ \geq ระดับ 2 มีอาการภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติดีขึ้นหรือหายไป การศึกษาระยะที่ 2 ในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) พบว่า 73% ของผู้ป่วยที่หยุดยาเนื่องจากภาวะประสาทระดับ 2 หรือภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ \geq ระดับ 3 มีอาการภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติดีขึ้นหรือหายไป

ยังไม่มีการศึกษาผลระยะยาวของภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติใน โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซล (mantle cell lymphoma)

ภาวะความดันโลหิตต่ำ (Hypotension)

ในการศึกษาระยะที่ 2 และระยะที่ 3 โดยใช้แวลเซดเป็นยาระยะยาวในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) พบอุบัติการณ์ภาวะความดันโลหิตต่ำ (ขณะเปลี่ยนอิริยาบถ และความดันโลหิตต่ำที่ไม่ระบุเป็นอย่างอื่น) 11% ถึง 12% และพบอาการดังกล่าวตลอดการรักษา ควรระมัดระวังการใช้แวลเซดในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นลมหมดสติชั่วคราว ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่สามารถก่อให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำและผู้ป่วยซึ่งมีภาวะขาดน้ำ การแก้ไขภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ อาจรวมถึงการปรับเปลี่ยนขนาดความดันโลหิต การให้น้ำชดเชยหรือการให้ มีเนอราโลติคอยด์ (mineralocorticoids) และ/หรือ ยากลุ่มกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathomimetics) (*ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์*)

ภาวะผิดปกติของหัวใจ (Cardiac Disorders)

มีรายงานการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากการคั่งของเลือด (congestive heart failure) แบบเฉียบพลัน หรือทำให้เกิดการกำเริบ และ/หรือ มีรายงานของการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายมีการทำงานลดลง (decreased left ventricular ejection fraction) ที่เกิดขึ้นใหม่ รวมถึงรายงานที่เกิดขึ้นใหม่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำหรือไม่มีความเสี่ยงเลยต่อการเกิดการลดลงของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ควรได้รับการติดตามดูแลผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหรือเป็นโรคหัวใจอยู่ก่อนแล้วอย่างใกล้ชิด ในการศึกษาระยะที่ 3 เปรียบเทียบระหว่างแวลเซดที่ใช่เป็นยาเดียวกับเดกซามะทาโซนโดยในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) พบอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจผิดปกติที่เกิดระหว่างการรักษาในกลุ่มที่ได้รับแวลเซดและในกลุ่มที่ได้รับเดกซามะทาโซนเท่ากับ 15% และ 13% ตามลำดับ อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลว (จากนำท่อมปอดเฉียบพลัน หัวใจล้มเหลว หัวใจล้มเหลวจากการคั่งของเลือด ภาวะช็อกเนื่องจากระบบหัวใจ นำท่อมปอด) พบใกล้เคียงกันในกลุ่มที่ได้รับแวลเซดและกลุ่มที่ได้รับเดกซามะทาโซน คือ 5% และ 4% ตามลำดับ

ในการศึกษาทางคลินิกพบผู้ป่วยบางรายมี QT-interval ยาวนานขึ้น แต่ยังไม่มีการยืนยันสาเหตุที่แน่ชัด

อาการทางตับ

มีรายงานว่าภาวะตับล้มเหลวเฉียบพลัน เกิดขึ้นน้อยมาก ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดร่วมกันและมีโรคประจำตัวขั้นร้ายแรงร่วมอยู่แล้ว รายงานอื่นๆ ที่เกี่ยวกับตับได้แก่ การที่มีภาวะเอนไซม์ตับสูงขึ้น ภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง และตับอักเสบ ทั้งนี้ ภาวะดังกล่าวอาจกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดใช้แวลเซด ยังมีข้อมูลที่จำกัดเกี่ยวกับการให้ยาซ้ำ (re-challenge) ในผู้ป่วยเหล่านี้

ความผิดปกติทางปอด

มีรายงานน้อยรายของโรคปอดที่มี การแทรกซึมเฉียบพลันแบบกระจายในปอด (acute diffuse infiltrative pulmonary disease) แบบไม่ทราบสาเหตุ ตัวอย่างเช่น โรคปอดอักเสบ (pneumonitis), ปอดบวมในผนังถุงลม (interstitial pneumonia), การแทรกซึมในปอด (lung infiltration), และกลุ่มอาการระบบหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ในผู้ป่วยที่ได้รับแวลเซด ซึ่งบางกรณีเหล่านี้อาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ พบรายงานเหล่านี้เป็นสัดส่วนที่สูงในประเทศญี่ปุ่น ในกรณีที่เกิดอาการของโรคปอดขึ้นใหม่ หรือมีอาการเดิมที่แยลง ควรประเมินเพื่อวินิจฉัยโรคทันที และผู้ป่วยควรได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม

ในการศึกษาทางคลินิก พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ได้รับยา ไซทาราบิน (cytarabine) ขนาดสูง (2 กรัมต่อตารางเมตรต่อวัน) โดยให้ทางหลอดเลือดดำ อย่างต่อเนื่องร่วมกับยาดาโนรูบิซิน (daunorubicin) และแวลเซดสำหรับรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีสาเหตุจากไขกระดูกแบบเฉียบพลัน (acute myelogenous leukemia) ที่กลับเป็นซ้ำ เสียชีวิตจาก ARDS ตั้งแต่ช่วงต้นของการรักษา

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

ควรมีการติดตามตรวจนับจำนวนเม็ดเลือด (complete blood counts; CBC) อย่างบ่อยๆตลอดช่วงการรักษาด้วยแวลเซด

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia)

พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้ในผู้ป่วยที่ได้รับแวลเซด (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์) โดยระดับเกล็ดเลือดจะต่ำสุดในวันที่ 11 ของแต่ละรอบการรักษา และระดับเกล็ดเลือดจะกลับคืนสู่ระดับเริ่มต้น (baseline) เมื่อถึงรอบการรักษาถัดไป โดยจะพบลักษณะที่ระดับเกล็ดเลือดลดลงแล้วกลับคืนสู่ระดับเริ่มต้นเป็นรอบ ๆ อย่างสม่ำเสมอในการศึกษาของโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) โดยไม่มีหลักฐานการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำสะสมในสูตรยาใดๆ ที่ใช้ในการศึกษา

ควรตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดก่อนการให้แวลเซดแต่ละครั้ง ควรหยุดการรักษาด้วยแวลเซดเมื่อจำนวนเกล็ดเลือด < 25,000 ต่อไมโครลิตร (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดให้ยาและวิธีการบริหารยา และ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์) มีรายงานการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารและสมองที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วยแวลเซด ซึ่งอาจต้องพิจารณาให้เลือดและการรักษาแบบประคับประคอง

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเวลเซดกับเดกซามะทาโซนโดยใช้เป็นยาขนานเดียวในมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ค่าเฉลี่ยของจำนวนเกล็ดเลือดที่ระดับต่ำสุดมีค่าประมาณ 40% ของค่าเริ่มต้น ความรุนแรงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ สัมพันธ์กับจำนวนเกล็ดเลือดก่อนการรักษาซึ่งแสดงอยู่ในตารางที่ 6 พบอุบัติการณ์เลือดออกผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ (ตั้งแต่ระดับ ≥ 3) ใกล้เคียงกันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเวลเซด (4%) และเดกซามะทาโซน (5%)

ตารางที่ 6: ระดับความรุนแรงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่สัมพันธ์กับจำนวนเกล็ดเลือด ก่อนการรักษา ในการศึกษาระยะที่ 3 เปรียบเทียบระหว่างเวลเซดกับเดกซามะทาโซน โดยใช้เป็นยาขนานเดียวในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma)

จำนวนเกล็ดเลือดก่อนการรักษา ^a	จำนวนผู้ป่วย (331 ราย) ^b	จำนวน(%)ผู้ป่วย ที่มีเกล็ดเลือด < 10,000/ μ L	จำนวน (%) ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือด 10,000 ถึง 25,000/ μ L
$\geq 75,000$ ต่อไมโครลิตร	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50,000$ ต่อไมโครลิตรถึง < 75,000 ต่อไมโครลิตร	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10,000$ ต่อไมโครลิตรถึง < 50,000 ต่อไมโครลิตร	7	1 (14%)	5 (71%)

^a ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะต้องมีระดับเกล็ดเลือดขณะเริ่มรักษาเท่ากับ 50,000 ต่อไมโครลิตร

^b ข้อมูลเริ่มต้นของผู้ป่วยหายไป 1 ราย

ในการศึกษาการใช้เวลเซดร่วมกับ ริทูซิแมบ (rituximab) ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ดีออกโซรูบิซิน (doxorubicin) และ เพรดนิโซน (prednisone) (VcR-CAP) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบอุบัติการณ์ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ระดับ ≥ 4) 32% เทียบกับ 2% ในกลุ่มที่ใช้ ริทูซิแมบ (rituximab) ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ดีออกโซรูบิซิน (doxorubicin) วินคริสทีน (vincristine) และเพรดนิโซน (prednisone) (R-CHOP) พบอุบัติการณ์เลือดออก (ระดับ ≥ 3) 1.7% (ผู้ป่วย 4 ราย) ในกลุ่ม VcR-CAP และพบ 1.2% (ผู้ป่วย 3 ราย) ในกลุ่ม R-CHOP

ไม่พบการเสียชีวิตเนื่องจากมีเลือดออกในแต่ละกลุ่ม ไม่พบการเกิดเลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง ในกลุ่ม VcR-CAP แต่เกิด 1 เหตุการณ์การมีเลือดออกในกลุ่ม R-CHOP มีการถ่ายเกล็ดเลือดใน 23% ของผู้ป่วยในกลุ่ม VcR-CAP และ 3% ของผู้ป่วยในกลุ่ม R-CHOP

พบอุบัติการณ์ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (ระดับ ≥ 4) 70% ในกลุ่ม VcR-CAP และ 52% ในกลุ่ม R-CHOP พบอุบัติการณ์ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีไข (ระดับ ≥ 4) 5% ในกลุ่ม VcR-CAP และ 6% ในกลุ่ม R-CHOP มีการให้ยากระตุ้นการสร้างเซลล์เม็ดเลือด (Colony-stimulating factor) เสริมใน 78% ของผู้ป่วยในกลุ่ม VcR-CAP และ 61% ของผู้ป่วยในกลุ่ม R-CHOP

อาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร

การรักษาด้วยเวลเซดสามารถก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้ ท้องเสีย ท้องผูก และอาเจียนได้ (*ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์*) บางครั้งอาจต้องใช้ยาแก้อาเจียนและยาแก้ท้องเสีย ควรมีการชดเชยด้วยน้ำและเกลือแร่เพื่อป้องกันภาวะขาดน้ำ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย เวลเซดอาจเกิดอาการอาเจียนและ/หรือ ท้องเสีย ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำถึงมาตรการที่เหมาะสมในการหลีกเลี่ยงภาวะขาดน้ำ ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำให้กลับมามีสุขภาพหากเกิดอาการเวียนศีรษะ ความรู้สึกวิงเวียน หน้ามืดหรือเป็นลม

กลุ่มอาการเนื่องอกสลายตัว (Tumor Lysis Syndrome)

เนื่องจากเวลเซดเป็นสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic agent) และสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้น ภาวะแทรกซ้อนของกลุ่มอาการเนื่องอกสลายตัว (tumor lysis syndrome) จึงอาจเกิดขึ้น

ได้ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการเนื้องอกสลายตัวคือ ผู้ที่มีเนื้องอกจำนวนมากก่อนการ
รักษา ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดและได้รับการเฝ้าระวังอย่างเหมาะสม

ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (Patients with Hepatic Impairment)

บอร์ทีโซมิมถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ในตับ ระดับบอร์ทีโซมิมในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับ
บกพร่องระดับปานกลางและรุนแรงจะเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้น ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับแวลเซดในขนาดยาเริ่มต้น
ลดลงและควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดถึงความเป็นพิษ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดใช้ยาและวิธีการบริหาร
ยา และ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของสมองส่วนหลังชนิดย้อนคืนได้ (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES)

มีรายงานการเกิด PRES ในผู้ป่วยที่ได้รับแวลเซด โดย PRES เป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบ
น้อยและเมื่อเป็นแล้วสามารถย้อนคืนได้ อาการแสดงของโรค คือ ชัก ความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะ เจ็บ
ขา สับสน ตาบอด และมีความผิดปกติอื่นๆ เกี่ยวกับการมองเห็นและเกี่ยวกับระบบประสาท การยืนยันการ
วินิจฉัยสามารถทำได้โดยการถ่ายภาพสมองโดยเฉพาะวิธีการสร้างภาพด้วยเรโซแนนซ์แม่เหล็ก
(Magnetic Resonance Imaging) หรือเอ็มอาร์ไอ (MRI) หากผู้ป่วยเกิด PRES ขึ้นให้หยุดใช้แวลเซด
ยังไม่ทราบว่าการเริ่มการรักษาด้วยแวลเซดอีกครั้งหลังจากเกิด PRES มีความปลอดภัยเพียงใด

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) และนอกร่างกายสัตว์ทดลอง (*animal ex vivo*) บ่งชี้ว่า บอร์ทีโซ
มิมเป็นตัวยับยั้งแบบอ่อนต่อไซโตโครม (cytochrome) P450 (CYP) ไอโซเอนไซม์ชนิด 1A2, 2C9,
2C19, 2D6 และ 3A4 เนื่องจากบอร์ทีโซมิมถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP2D6 อย่างจำกัด (7%)
จึงคาดว่าในผู้ที่มีการเมแทบอลิซึมยาโดย CYP2D6 ใต้น้อย (poor metabolizer) จะไม่มีผลต่อการจัด
บอร์ทีโซมิมโดยรวม

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาเพื่อประเมินผลของ คีโตโคนาโซล (ketoconazole) ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง
แบบแรงต่อเอนไซม์ CYP3A4 เภสัชจลนศาสตร์ของแวลเซดในผู้ป่วยจำนวน 12 รายพบว่าค่าเฉลี่ยของ
พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลา (AUC) ของบอร์ทีโซมิมเพิ่มขึ้น 35% ดังนั้น
ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดเมื่อได้รับบอร์ทีโซมิมร่วมกับยาอื่นซึ่งเป็นตัวยับยั้งแบบแรง
ต่อเอนไซม์ CYP3A4 (เช่น คีโตโคนาโซล (ketoconazole), ริโทนาเวียร์ (ritonavir))

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาเพื่อประเมินผลของโอมิพราโซล (omeprazole) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งแบบ
แรงต่อเอนไซม์ CYP2C19 เภสัชจลนศาสตร์ของแวลเซดในผู้ป่วยจำนวน 17 รายพบว่าไม่มีผลอย่างมี
นัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของบอร์ทีโซมิม

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาเพื่อประเมินผลของไรแฟมพิซิน (rifampicin) ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำแบบ
แรงต่อเอนไซม์ CYP3A4 เภสัชจลนศาสตร์ของแวลเซดในผู้ป่วยจำนวน 6 รายพบว่าค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้
กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC) ของบอร์ทีโซมิมลดลง 45% ดังนั้น จึงไม่
แนะนำให้ใช้แวลเซดร่วมกับตัวเหนี่ยวนำแบบแรงต่อเอนไซม์ CYP3A4 เนื่องจากอาจทำให้ประสิทธิภาพ
ลดลง ตัวอย่างของตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ไรแฟมพิซิน (rifampicin) คาร์บามาซีพิน
(carbamazepine) ฟีนโทอิน (phenytoin) ฟีนอบาร์บิทัล (phenobarbital) และเซนต์จอห์นเวิร์ท
(St. John's Wort) และจากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาเดียวกันนี้ยังทำการประเมินผลของเดกซาเมทา
โซน (dexamethasone) ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำแบบอ่อนกว่าต่อเอนไซม์ CYP3A4 ในผู้ป่วยจำนวน 7 ราย
พบว่าไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของบอร์ทีโซมิม

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาเพื่อประเมินผลของเมลฟาแลน (melphalan) และเพรดนิโซน
(prednisone) ต่อแวลเซดในผู้ป่วยจำนวน 21 ราย พบว่าค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้น
ของยาในเลือดและเวลา (AUC) ของบอร์ทีโซมิมเพิ่มขึ้น 17% ซึ่งคาดว่าไม่มีผลทางคลินิกที่สำคัญ

ในระหว่างการศึกษาดังกล่าว มีรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและภาวะน้ำตาลในเลือดสูงใน
ผู้ป่วยเบาหวานที่รับประทานยาลดน้ำตาลในเลือด ผู้ป่วยที่รับประทานยาเบาหวานและได้รับการรักษา
ด้วยแวลเซดอาจต้องการการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิดรวมถึงการปรับขนาดยาเบาหวาน

ผู้ป่วยควรระมัดระวังการใช้ยาร่วมอื่นๆ ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (เช่น เอมีโอดา
โรน (amiodarone) ยาต้านไวรัส ไอโซไนอาซิด (isoniazid) ไนโตรฟูแรนโทอิน (nitrofurantoin) หรือ
สแตติน (statins)) หรือการมีความดันโลหิตลดลง

ปฏิกิริยาระหว่างยาในการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ (Drug Laboratory Test Interactions)

ยังไม่ทราบ

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การตั้งครรภ์

สตรีที่มีโอกาสตั้งครรภ์ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ระหว่างการรักษาด้วยแวลเซด

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการแพร่ผ่านรกของบอร์โทโซมิบ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ที่มีการควบคุมอย่างเพียงพอ ถ้าสตรีมีครรภ์ได้รับแวลเซดหรือผู้ป่วยเกิดตั้งครรภ์ขณะได้รับแวลเซด ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบว่าทารกในครรภ์อาจได้รับอันตรายได้

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างที่กำลังรักษาด้วยแวลเซด เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ และหลีกเลี่ยงการให้นมบุตรขณะรักษาด้วยยาแวลเซด

ดูข้อมูลเพิ่มเติมในหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยขั้นพรีคลินิก

การให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่าบอร์โทโซมิบถูกขับออกมาทางน้ำนมมนุษย์ได้หรือไม่ เนื่องจากยาหลายชนิดถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์ และเนื่องจากแวลเซดมีโอกาสทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงในทารกที่ได้รับนมแม่ ผู้หญิงควรได้รับคำแนะนำว่าไม่ให้ให้นมบุตรในขณะที่กำลังรักษาด้วยแวลเซด

ภาวะเจริญพันธุ์

ยังไม่มีการศึกษาภาวะเจริญพันธุ์ (fertility) ที่ไม่ใช่ทางคลินิกกับบอร์โทโซมิบ แต่มีการประเมินเนื้อเยื่อสืบพันธุ์ในการศึกษาความเป็นพิษทั่วไป ในการศึกษาความเป็นพิษในหนูแรทนาน 6 เดือน สังเกตพบว่ายามีผลทำให้เกิดการเสื่อมของรังไข่ในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (1 ใน 4 ของขนาดที่แนะนำทางคลินิก) และเกิดการเสื่อมของอัณฑะในขนาดยา 1.2 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร แวลเซดอาจมีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ของเพศผู้หรือเพศเมีย

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

แวลเซดอาจทำให้รู้สึกเหนื่อย เวียนศีรษะ เป็นลม หรือ มองเห็นภาพไม่ชัด ผู้ป่วยจึงควรได้รับคำแนะนำว่าไม่ควรขับขี่ยานพาหนะหรือควบคุมเครื่องจักรหากผู้ป่วยมีอาการเหล่านี้

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาทางคลินิก

สรุปผลการศึกษาทางคลินิกเมื่อให้แวลเซดเข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ/ต่อเนื่องการรักษา

ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของแวลเซดถูกประเมินใน 3 การศึกษาแบบสุ่ม ระยะที่ 3 โดยใช้ขนาดยาที่แนะนำซึ่งเท่ากับ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เปรียบเทียบกับเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) ในผู้ป่วยจำนวน 669 รายที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำหรือต่อเนื่องการรักษาซึ่งเคยได้รับการรักษามาก่อน 1-3 ครั้ง (M34101-039); การศึกษาระยะที่ 2 ทำในหลายสถาบัน แบบกลุ่มเดี่ยว แบบเปิดเผยชื่อยา ในผู้ป่วยจำนวน 202 รายที่เคยได้รับการรักษามาก่อนอย่างน้อย 2 ครั้ง และแสดงการลุกลามของโรคในการรักษาครั้งล่าสุด (M34100-025); และการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ศึกษาการตอบสนองกับขนาดยาในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ สำหรับผู้ป่วยที่มีการลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ ขณะหรือหลังจากการรักษาด้วยแวลเซดเป็นยาชนิดแรกในขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (M341000-024)

ตารางที่ 7: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากแวลเซดในการศึกษาระยะที่ 2 และระยะที่ 3 ในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ/ต่อเนื่องการรักษา

กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred term	การศึกษาเลขที่	
	M34101-039 (ผู้ป่วย 331 ราย)	M34100-024/M34100-025 (ผู้ป่วย 228 ราย ^a)
ความผิดปกติในระบบเลือดและน้ำเหลือง		
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	115 (35%)	97 (43%)
โลหิตจาง (Anemia)	87 (26%)	74 (32%)
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (Neutropenia)	62 (19%)	55 (24%)
ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (Leucopenia)	24 (7%)	15 (7%)
ภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ในเลือดต่ำ (Lymphopenia)	15 (5%)	11 (5%)
ภาวะขาดเม็ดเลือดทุกชนิด (Pancytopenia)	2 (< 1%)	6 (3%)
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำร่วมกับมีไข้ (Febrile neutropenia)	1 (< 1%)	1 (< 2%)
ความผิดปกติของหัวใจ		
หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmias)	4 (1%)	2 (< 1%)
หัวใจเต้นเร็ว (Tachycardia)	9 (3%)	17 (7%)
หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว (Atrial Fibrillation)	6 (2%)	2 (< 1%)
ใจสั่น (Palpitations)	5 (2%)	4 (2%)
หัวใจล้มเหลวเฉียบพลันหรือการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลว (Acute development or exacerbation of cardiac failure) รวมทั้งหัวใจวายจากการคั่งของเลือด (congestive heart failure)	7 (2%)	8 (4%)
ภาวะน้ำท่วมปอด (Pulmonary edema)	6 (2%)	3 (1%)
ภาวะช็อกเนื่องจากระบบหัวใจ (Cardiogenic shock) ^b	1 (< 1%)	–
ภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายมีการทำงานลดลงที่เกิดขึ้นใหม่ (New onset of decreased left ventricular ejection fraction)	1 (< 1%)	–
หัวใจห้องบนสั่นระรัว (Atrial flutter)	1 (< 1%)	–
หัวใจเต้นช้า (Bradycardia)	3 (< 1%)	1 (< 1%)

กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred term	การศึกษาเลขที่	
	M34101-039 (ผู้ป่วย 331 ราย)	M34100-024/M34100-025 (ผู้ป่วย 228 ราย ^a)
ความผิดปกติเกี่ยวกับหูและหูชั้นใน		
การได้ยินลดลง (Hearing impairment)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
ความผิดปกติของดวงตา		
มองเห็นภาพไม่ชัด (Blurred vision)	9 (3%)	25 (11%)
เยื่อตาขาวติดเชื้อ และระคายเคือง (Conjunctival infection and irritation)	14 (4%)	7 (3%)
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร		
ท้องผูก (Constipation)	140 (42%)	97 (43%)
ท้องเสีย (Diarrhea)	190 (57%)	116 (51%)
คลื่นไส้ (Nausea)	190 (57%)	145 (64%)
อาเจียน (Vomiting)	117 (35%)	82 (36%)
ปวดท้อง กระเพาะและลำไส้ (Gastrointestinal and abdominal pain) ไม่รวมอาการเจ็บปากและคอ (excluding oral and throat)	80 (24%)	48 (21%)
อาหารไม่ย่อย (Dyspepsia)	32 (10%)	30 (13%)
ปวดกล่องเสียงและคอคอหอย (Pharyngolaryngeal pain)	25 (8%)	19 (8%)
ภาวะกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux)	10 (3%)	1 (< 1%)
เรอ (Eructation)	2 (< 1%)	4 (2%)
ท้องอืด (Abdominal distension)	14 (4%)	13 (6%)
ปากอักเสบ (Stomatitis) และแผลที่ปาก (mouth ulceration)	24 (7%)	10 (4%)
กลืนลำบาก (Dysphagia)	4 (1%)	5 (2%)
เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนและส่วนล่าง (GI hemorrhage (upper and lower GI tract)) ^b	7 (2%)	3 (1%)

กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred term	การศึกษาเลขที่	
	M34101-039 (ผู้ป่วย 331 ราย)	M34100-024/M34100-025 (ผู้ป่วย 228 ราย ^a)
เลือดออกที่ทวารหนัก (Rectal hemorrhage) (รวมถึงท้องเสียเป็นเลือด (includes hemorrhagic diarrhea))	7 (2%)	3 (1%)
เป็นแผลที่ลิ้น (Tongue ulceration)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
อาการขย้อน (Retching)	3 (< 1%)	2 (< 1%)
เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (Upper GI hemorrhage)	1 (< 1%)	–
อาเจียนเป็นเลือด (Hematemesis)	1 (< 1%)	–
จุดเลือดออกในเยื่อเมือกช่องปาก (Oral mucosal petechiae)	3 (< 1%)	–
ลำไส้ไม่มีการเคลื่อนไหว (Ileus Paralytic)	1 (< 1%)	2 (< 1%)
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณบริหารยา		
สภาวะอ่อนเพลีย (Asthenic conditions)	201 (61%)	149 (65%)
อ่อนแรง (weakness)	40 (12%)	44 (19%)
อ่อนล้า (fatigue)	140 (42%)	118 (52%)
ความเฉื่อยชา (lethargy)	12 (4%)	9 (4%)
รู้สึกไม่สบาย (malaise)	13 (4%)	22 (10%)
ไข้ (Pyrexia)	116 (35%)	82 (36%)
อาการแข็งเกร็ง (Rigors)	37 (11%)	27 (12%)
ขาบวมน้ำ (Edema of the lower limbs)	35 (11%)	27 (12%)
อาการปวดตามเส้นประสาท (Neuralgia)	21 (6%)	5 (2%)
เจ็บหน้าอก (Chest pain)	26 (8%)	16 (7%)
ปวดและระคายเคืองบริเวณที่ฉีด (Injection site pain and irritation)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
หลอดเลือดดำอักเสบบริเวณที่ฉีด (Injection site phlebitis)	1 (< 1%)	1 (< 1%)

กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred term	การศึกษาเลขที่	
	M34101-039 (ผู้ป่วย 331 ราย)	M34100-024/M34100-025 (ผู้ป่วย 228 ราย ^a)
ความผิดปกติของตับ น้ำดี และท่อน้ำดี		
ภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง (Hyperbilirubinemia)	1 (< 1%)	–
การทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ (Abnormal liver function tests)	3 (< 1%)	2 (< 1%)
ตับอักเสบ (Hepatitis)	2 (< 1%) ในการศึกษา M34101-040 ^c	–
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน		
แพ้ยา (Drug hypersensitivity)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต		
การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน (Upper respiratory tract infection)	26 (8%)	41 (18%)
คอหอยส่วนบนอักเสบ (Nasopharyngitis)	45 (14%)	17 (7%)
การติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างและปอด (Lower respiratory tract and lung infection)	48 (15%)	29 (13%)
โรคปอดบวม (Pneumonia) ^b	21 (6%)	23 (10%)
งูสวัด (Herpes Zoster) (รวมถึง multidermatomal หรือ disseminated)	42 (13%)	26 (11%)
เริม (Herpes Simplex)	25 (8%)	13 (6%)
หลอดลมอักเสบ (Bronchitis)	26 (8%)	6 (3%)
อาการปวดตามเส้นประสาทหลังจากติดเชื้อเริม (Postherpetic neuralgia)	4 (1%)	1 (< 1%)
ไซนัสอักเสบ (Sinusitis)	14 (4%)	15 (7%)
คออักเสบ (Pharyngitis)	6 (2%)	2 (< 1%)
ติดเชื้อราในช่องปาก (Oral candidiasis)	6 (2%)	3 (1%)
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (Urinary tract infection)	13 (4%)	14 (6%)

กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred term	การศึกษาเลขที่	
	M34101-039 (ผู้ป่วย 331 ราย)	M34100-024/M34100-025 (ผู้ป่วย 228 ราย ^a)
ติดเชื้อเนื่องจากสายสวน (Catheter related infection)	10 (3%)	6 (3%)
การติดเชื้อในกระแสเลือดและแบคทีเรียในกระแสเลือด (Sepsis and bacteremia) ^b	9 (3%)	9 (4%)
ทางเดินอาหารอักเสบ (Gastroenteritis)	7 (2%)	–
การบาดเจ็บ อាកาณพิษ และภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา		
ภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากสายที่ใช้ให้ยา (Catheter related complication)	7 (2%)	8 (4%)
การตรวจเพิ่มเติม (Investigations)		
ALT สูงขึ้น	3 (< 1%)	10 (4%)
AST สูงขึ้น	5 (2%)	12 (5%)
อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (alkaline phosphatase) สูงขึ้น	6 (2%)	8 (4%)
GGT สูงขึ้น	1 (< 1%)	4 (2%)
ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและโภชนาการ		
ความอยากอาหารลดลง (Decreased appetite) และเบื่ออาหาร(anorexia)	112 (34%)	99 (43%)
ภาวะขาดน้ำ (dehydration)	24 (7%)	42 (18%)
ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia)	5 (2%)	16 (7%)
ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia)	7 (2%)	4 (2%)
ภาวะระดับโซเดียมในเลือดต่ำ (Hyponatremia)	8 (2%)	18 (8%)
กลุ่มอาการเนื้องอกสลายตัว (Tumor lysis syndrome)	2 (< 1%) ในการศึกษา M34101-040 ^c	-
ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		
ปวดตามแขนขา (Pain in limb)	50 (15%)	59 (26%)
ปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia)	39 (12%)	32 (14%)

กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred term	การศึกษาเลขที่	
	M34101-039 (ผู้ป่วย 331 ราย)	M34100-024/M34100-025 (ผู้ป่วย 228 ราย ^a)
ปวดข้อ (Arthralgia)	45 (14%)	60 (26%)
ความผิดปกติของระบบประสาท		
ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral neuropathy) ^d	120 (36%)	84 (37%)
ความรู้สึกล้มผัสเพี้ยนและความรู้สึกล้มผัสที่ผิดปกติ (Paresthesia and dysesthesia)	91 (27%)	53 (23%)
เวียนศีรษะ (Dizziness) ไม่รวมอาการบ้านหมุน (vertigo)	45 (14%)	48 (21%)
ปวดศีรษะ (Headache)	85 (26%)	63 (28%)
การรับรสเสื่อม (Dysgeusia)	17 (5%)	29 (13%)
ภาวะเส้นประสาทหลายเส้นผิดปกติ (Polyneuropathy)	9 (3%)	1 (< 1%)
วูบหมดสติชั่วคราว (Syncope)	8 (2%)	17 (7%)
ชัก (Convulsion)	4 (1%)	–
หมดสติ (Loss of consciousness)	2 (< 1%)	–
ไม่รับรส (Ageusia)	2 (< 1%)	–
ความผิดปกติทางจิตเวช		
วิตกกังวล (Anxiety)	31 (9%)	32 (14%)
ความผิดปกติของไตและระบบปัสสาวะ		
ไตบกพร่อง และไตวาย (Renal impairment and failure)	21 (6%)	21 (9%)
ปัสสาวะลำบาก (Difficulty in micturition)	2 (1%)	3 (1%)
ปัสสาวะมีเลือด (Hematuria)	5 (2%)	4 (2%)
ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และผนังกลางคั่นระหว่างปอด		
เลือดกำเดาไหล (Epistaxis)	21 (6%)	23 (10%)
ไอ (Cough)	70 (21%)	39 (17%)

กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred term	การศึกษาเลขที่	
	M34101-039 (ผู้ป่วย 331 ราย)	M34100-024/M34100-025 (ผู้ป่วย 228 ราย ^a)
การหายใจลำบาก (Dyspnea)	65 (20%)	50 (22%)
หายใจลำบากมาก (Exertional dyspnea)	21 (6%)	18 (8%)
น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion)	4 (1%)	9 (4%)
น้ำมูกไหล (Rhinorrhea)	4 (1%)	14 (6%)
ไอเป็นเลือด (Hemoptysis)	3 (< 1%)	2 (< 1%)
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		
ผื่นผิวหนัง (Skin rash) ที่มีอาการคัน (pruritic) ผื่นแดง (erythematous) รวมทั้งการอักเสบของหลอดเลือดฝอยที่ผิวหนัง (leukocytoclastic vasculitis)	61 (18%)	47 (21%)
ลมพิษ (Urticaria)	7 (2%)	5 (2%)
ความผิดปกติของหลอดเลือด		
ความดันโลหิตต่ำ (Hypotension)	20 (6%)	27 (12%)
ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (Orthostatic/postural hypotension)	14 (4%)	8 (4%)
จุดเลือดออกที่ผิวหนัง (Petechiae)	6 (2%)	7 (3%)
เลือดออกในสมอง (Cerebral hemorrhage) ^b	1 (< 1%)	–

^a ผู้ป่วยทั้ง 228 รายได้รับแวลเซดด้วยขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร

^b รวมถึงผลที่ถึงแก่ชีวิต

^c การศึกษาของแวลเซดที่ขนาดยาแนะนำ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ซึ่งมีโรคที่ลุกลามหลังจากได้รับการรักษา ก่อนหน้านี้น้อยกว่า 4 ครั้งหรือหลังจากได้รับเคมีบำบัดในขนาดยาที่สูงใน Protocol M34101-039

^d ซึ่งรวมถึงคำศัพท์ที่นิยมใช้ทั้งหมดภายใต้ the MedDRA HLT "peripheral neuropathy NEC"

สรุปการศึกษาทางคลินิกของแวลเซดเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำเทียบกับให้เข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ

ได้มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาของแวลเซดในการศึกษาระยะที่ 3 การศึกษาหนึ่ง เป็นการศึกษาแบบสุ่ม โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาแวลเซดเข้าหลอดเลือดดำกับการให้เข้าใต้ผิวหนัง โดยใช้ขนาดยาที่แนะนำคือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำจำนวน 222 ราย

ตารางที่ 8: อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากแวลเซดที่มีรายงานตั้งแต่ 10% ในการศึกษาระยะที่ 3 ในโรค มัลติเพิล มัยอีโกลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำโดยเป็นการเปรียบเทียบระหว่างการให้แวลเซดทางหลอดเลือดดำกับการให้เข้าใต้ผิวหนัง

	ให้ยาทางหลอดเลือดดำ (IV)			ให้ยาเข้าใต้ผิวหนัง (SC)		
	(ผู้ป่วย 74 ราย)			(ผู้ป่วย 147 ราย)		
กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA	ทั้งหมด	ระดับความเป็นพิษ, จำนวน (%)		ทั้งหมด	ระดับความเป็นพิษ, จำนวน (%)	
Preferred term	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง						
โลหิตจาง (Anemia)	26 (35)	6 (8)	0	53 (36)	14 (10)	4 (3)
ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (Leukopenia)	16 (22)	4 (5)	1 (1)	29 (20)	9 (6)	0
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (Neutropenia)	20 (27)	10 (14)	3 (4)	42 (29)	22 (15)	4 (3)
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	27 (36)	8 (11)	6 (8)	52 (35)	12 (8)	7 (5)
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร						
ปวดท้อง (Abdominal pain)	8 (11)	0	0	5 (3)	1 (1)	0
ปวดช่องท้องส่วนบน (Abdominal pain upper)	8 (11)	0	0	3 (2)	0	0
ท้องผูก (Constipation)	11 (15)	1 (1)	0	21 (14)	1 (1)	0
ท้องเสีย (Diarrhea)	27 (36)	3 (4)	1 (1)	35 (24)	2 (1)	1 (1)
คลื่นไส้ (Nausea)	14 (19)	0	0	27 (18)	0	0
อาเจียน (Vomiting)	12 (16)	0	1 (1)	17 (12)	3 (2)	0
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณบริหารยา						
อ่อนเพลีย (Asthenia)	14 (19)	4 (5)	0	23 (16)	3 (2)	0
อ่อนล้า (Fatigue)	15 (20)	3 (4)	0	17 (12)	3 (2)	0
มีไข้ (Pyrexia)	12 (16)	0	0	28 (19)	0	0
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต						

	ให้ยาทางหลอดเลือดดำ (IV)			ให้ยาเข้าใต้ผิวหนัง (SC)		
	(ผู้ป่วย 74 ราย)			(ผู้ป่วย 147 ราย)		
กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA	ทั้งหมด	ระดับความเป็นพิษ, จำนวน (%)		ทั้งหมด	ระดับความเป็นพิษ, จำนวน (%)	
Preferred term	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
งูสวัด (Herpes zoster)	7 (9)	1 (1)	0	16 (11)	2 (1)	0
ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและโภชนาการ						
ความอยากอาหารลดลง (Decreased appetite)	7 (9)	0	0	14 (10)	0	0
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน						
ปวดแขนขา (Pain in extremity)	8 (11)	2 (3)	0	8 (5)	1 (1)	0
ความผิดปกติของระบบประสาท						
ปวดศีรษะ (Headache)	8 (11)	0	0	5 (3)	0	0
ปวดเส้นประสาท (Neuralgia)	17 (23)	7 (9)	0	35 (24)	5 (3)	0
ภาวะประสาทรับความรู้สึกส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral sensory neuropathy)	36 (49)	10 (14)	1 (1)	51 (35)	7 (5)	0
ความผิดปกติทางจิตเวช						
นอนไม่หลับ (Insomnia)	8 (11)	0	0	18 (12)	0	0
ความผิดปกติของทางเดินหายใจ ทรวงอก และช่องอก (mediastinal disorders)						
อาการหายใจลำบาก (Dyspnea)	9 (12)	2 (3)	0	11 (7)	2 (1)	0

หมายเหตุ เปรอร์เซ็นต์ที่แสดงในคอลัมน์ 'ทั้งหมด' สำหรับแต่ละกลุ่มคำนวณโดยใช้จำนวนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเป็นตัวหารเปอร์เซ็นต์ของกลุ่มย่อยของระดับความเป็นพิษคำนวณโดยใช้จำนวนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเป็นตัวหาร

แม้ว่าโดยทั่วไปข้อมูลความปลอดภัยของกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยให้ยาเข้าหลอดเลือดดำและเข้าใต้ผิวหนังจะใกล้เคียงกัน แต่ตารางต่อไปนี้จะแสดงถึงความแตกต่างที่มากกว่า 10% ในอุบัติการณ์โดยรวมของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ระหว่าง 2 กลุ่มการรักษา

ตารางที่ 9: อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีความแตกต่างมากกว่า 10% ในอุบัติการณ์โดยรวมระหว่างกลุ่มการรักษาในการศึกษาระยะที่ 3 ในโรค มัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำโดยเปรียบเทียบระหว่างการให้เวลเซดเข้าหลอดเลือดดำกับการให้เข้าใต้ผิวหนังโดยจำแนกตามระดับความเป็นพิษและการหยุดการรักษา

	ให้ยาทางหลอดเลือดดำ (IV)			ให้ยาเข้าใต้ผิวหนัง (SC)		
	(ผู้ป่วย 74 ราย)			(ผู้ป่วย 147 ราย)		
กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA	กลุ่ม, จำนวน (%)			กลุ่ม, จำนวน (%)		
MedDRA High Level Term	TEAE	G ≥ 3	Disc	TEAE	G ≥ 3	Disc
ผู้ป่วยทุกรายที่เกิด TEAE	73 (99)	52 (70)	20 (27)	140 (95)	84 (57)	33 (22)
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร						
ท้องเสีย (Diarrhea) (ไม่รวมที่เกิดจากการติดเชื้อ (excl infective))	27 (36)	4 (5)	1 (1)	35 (24)	3 (2)	1 (1)
ปวดบริเวณทางเดินอาหารและท้อง (Gastrointestinal and abdominal pains) (ไม่รวมที่เกิดในช่องปากและลำคอ (excl oral and throat))	14 (19)	0	0	9 (6)	1 (1)	0
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณบริหารยา						
สภาวะอ่อนเพลีย (Asthenic condition)	29 (39)	7 (9)	1 (1)	40 (27)	6 (4)	2 (1)
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต						
การติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบน (Upper respiratory tract infections)	19 (26)	2 (3)	0	20 (14)	0	0
ความผิดปกติของระบบประสาท						
ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral neuropathies) ^a	39 (53)	12 (16)	10 (14)	56 (38)	9 (6)	9 (6)

^a เป็นตัวแทนของ the high-level term

TEAE หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดระหว่างการรักษา (Treatment Emergent Adverse Event)

G ≥ 3 หมายถึง ระดับความเป็นพิษที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3

Disc หมายถึง การหยุดใช้ยาที่ศึกษา (Discontinuation of any study drug)

ผู้ป่วยที่ได้รับแวลเขตฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเข้าใต้ผิวหนังจะมีอุบัติการณ์โดยรวมของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีระดับความเป็นพิษตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไปต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำอยู่ 13% (57% เทียบกับ 70% ตามลำดับ) และยังมีอุบัติการณ์ของการหยุดใช้แวลเขตต่ำกว่าอยู่ 5% (22% เทียบกับ 27% ตามลำดับ) อุบัติการณ์โดยรวมของการเกิดอาการท้องเสีย (24% ในกลุ่ม SC เทียบกับ 36% ในกลุ่ม IV) ปวดบริเวณทางเดินอาหารและท้อง (6% ในกลุ่ม SC เทียบกับ 19% ในกลุ่ม IV) สภาวะอ่อนเพลีย (27% ในกลุ่ม SC เทียบกับ 39% ในกลุ่ม IV) การติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบน (14% ในกลุ่ม SC เทียบกับ 26% ในกลุ่ม IV) และภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ NEC (38% ในกลุ่ม SC เทียบกับ 53% ในกลุ่ม IV) ในกลุ่มที่ได้รับยาเข้าใต้ผิวหนังจะพบต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำอยู่ 12% ถึง 15% นอกจากนี้ อุบัติการณ์การเกิดภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติที่มีระดับ

ความเป็นพิษตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไปในกลุ่มที่ได้รับยาเข้าใต้ผิวหนังจะต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำอยู่ 10% (6% ในกลุ่ม SC เทียบกับ 16% ในกลุ่ม IV) และอัตราการหยุดยาเนื่องจากภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติในกลุ่มที่ได้รับยาเข้าใต้ผิวหนัง (5%) จะต่ำกว่าอยู่ 8% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำ (12%)

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เฉพาะที่จากการให้ยาเข้าใต้ผิวหนังอยู่ 6% โดยส่วนใหญ่จะมีอาการแดง มีผู้ป่วยเพียง 2 ราย (1%) ที่มีรายงานว่าเกิดปฏิกิริยารุนแรง ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เฉพาะที่เหล่านี้เป็นอาการผื่นคัน 1 ราย และอาการแดงอีก 1 ราย ปฏิกิริยาเหล่านี้มักไม่เป็นสาเหตุให้ต้องปรับขนาดยา และอาการทั้งหมดจะหายไปภายในมัธยฐานของเวลาที่ 6 วัน

การรักษาด้วยแวลเขตซ์ในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่กลับเป็นซ้ำ

ตารางต่อไปนี้แสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานในอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่กลับเป็นซ้ำซึ่งได้รับการรักษาซ้ำด้วยแวลเขตซ์ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำ (การศึกษา MMY-2036)

ตารางที่ 10: อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานในอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วย(การศึกษา MMY-2036)

	การรักษาด้วยแวลเขตซ์ (การศึกษา MMY-2036)		
	ระดับความเป็นพิษ		
	ทั้งหมด	3	≥4
กลุ่มที่วิเคราะห์: ความปลอดภัย, จำนวน	130		
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, จำนวน (%)	126 (97)		
กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred term			
ความผิดปกติในระบบเลือดและน้ำเหลือง			
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	71 (55)	19 (15)	14 (11)
โลหิตจาง (Anemia)	48 (37)	5 (4)	1 (1)
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (Neutropenia)	23 (18)	9 (7)	0
ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (Leukopenia)	20 (15)	5 (4)	0
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร			
ท้องเสีย (Diarrhea)	45 (35)	9 (7)	0
ท้องผูก (Constipation)	36 (28)	0	0
คลื่นไส้ (Nausea)	14 (11)	0	0
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณบริหารยา			
ไข้ (Pyrexia)	31 (24)	2 (2)	0

	การรักษาด้วยเวลเซดซ์ (การศึกษา MMY-2036)		
	ระดับความเป็นพิษ		
	ทั้งหมด	3	≥4
อ่อนเพลีย (Asthenia)	29 (22)	6 (5)	0
อ่อนล้า (Fatigue)	21 (16)	0	0
แขนหรือขาบวม (Edema peripheral)	15 (12)	0	0
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต			
การติดเชื้อของทางเดินหายใจ (Respiratory tract infection)	17 (13)	3 (2)	1 (1)
หลอดลมอักเสบ (Bronchitis)	13 (10)	1 (1)	0
ความผิดปกติของระบบประสาท			
ภาวะประสาทรับความรู้สึกส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral sensory neuropathy)	22 (17)	4 (3)	0
ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (Neuropathy peripheral)	13 (10)	3 (2)	0
ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และช่องอก (mediastinal disorders)			
ไอ (Cough)	15 (12)	1 (1)	0
การหายใจลำบาก (Dyspnea)	14 (11)	1 (1)	0

Key: Vc = เวลเซด (VELCADE); AE = เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse event); NCI = สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (National Cancer Institute); CTCAE = เกณฑ์ความเป็นพิษทั่วไปสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Common Toxicity Criteria for Adverse Events) หมายเหตุ เปรอเซ็นต์คำนวณโดยใช้จำนวนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเป็นตัวหาร

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รายงานโดยใช้ MedDRA version 14.1.

ในการศึกษา MMY-2036 สำหรับ AEs ที่มีการรายงานระดับความรุนแรง ระดับความรุนแรงพิจารณาตาม NCI CTCAE toxicity grade.

AEs ที่ไม่ได้ระบุความรุนแรงไว้ ถูกระบุเป็นระดับ 3.

สรุปการศึกษาทางคลินิกของการใช้เวลเซดร่วมกับยาอื่นในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่กลับเป็นซ้ำ

ตารางต่อไปนี้จะแสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานในอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่กลับเป็นซ้ำซึ่งได้รับการรักษาด้วยเวลเซดร่วมกับ dexamethasone (การศึกษา MMY-2045) หรือเวลเซดร่วมกับ pegylated liposomal doxorubicin (การศึกษา DOXIL-MMY-3001)

ตารางที่ 11: อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดระหว่างการรักษา ที่มีรายงานน้อยที่สุด (อย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ศึกษา) จำแนกตามระดับความเป็นพิษ ระบบอวัยวะ และ Preferred Term ในกลุ่มที่วิเคราะห์ด้านความปลอดภัย (การศึกษา DOXIL-MMY-3001 และ MMY-2045)

	การรักษาด้วยแวลเซดร่วมกับยาอื่น					
	การรักษาด้วยแวลเซด ขนาดเดียวๆ		Vc + DOXIL		Vc + Dex	
	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)
กลุ่มที่วิเคราะห์: ความปลอดภัย	318		318		163	
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	301 (95)		314 (99)		154 (94)	
กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA						
Preferred term						
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร						
ท้องเสีย (Diarrhea)	124 (39)	16 (5)	145 (46)	23 (7)	51 (31)	7 (4)
คลื่นไส้ (Nausea)	126 (40)	3 (1)	154 (48)	8 (3)	20 (12)	1 (1)
ท้องผูก (Constipation)	98 (31)	2 (1)	99 (31)	3 (1)	50 (31)	9 (6)
อาเจียน (Vomiting)	69 (22)	3 (1)	101 (32)	13 (4)	11 (7)	2 (1)
ปากอักเสบ (Stomatitis)	11 (3)	1 (< 1)	56 (18)	7 (2)	1 (1)	0
ปวดช่องท้อง (Abdominal pain)	24 (8)	4 (1)	34 (11)	2 (1)	11 (7)	1 (1)
ความผิดปกติของระบบประสาท						
ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral neuropathy) ^a	143 (45)	35 (11)	133 (42)	22 (7)	79 (48)	23 (14)
ปวดเส้นประสาท (Neuralgia)	63 (20)	14 (4)	54 (17)	9 (3)	26 (16)	4 (2)
ปวดศีรษะ (Headache)	56 (18)	0	59 (19)	3 (1)	9 (6)	0
ความรู้สึกลึ้มผัสเพี้ยน (Paraesthesia)	31 (10)	0	41 (13)	1 (< 1)	22 (13)	2 (1)
เวียนศีรษะ (Dizziness)	26 (8)	4 (1)	32 (10)	4 (1)	14 (9)	0

			การรักษาด้วยแวลเซดร่วมกับยาอื่น			
	การรักษาด้วยแวลเซด ขนาดเดียวๆ		Vc + DOXIL		Vc + Dex	
	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)
ความผิดปกติทั่วไปและ สภาวะ ณ บริเวณบริหารยา						
อ่อนล้า (Fatigue)	88 (28)	8 (3)	115 (36)	22 (7)	37 (23)	2 (1)
ไข้ (Pyrexia)	71 (22)	4 (1)	100 (31)	4 (1)	21 (13)	4 (2)
อ่อนเปลี้ย (Asthenia)	56 (18)	12 (4)	71 (22)	19 (6)	33 (20)	2 (1)
แขนหรือขาบวมน้ำ (Edema peripheral)	27 (8)	1 (< 1)	32 (10)	1 (< 1)	43 (26)	3 (2)
ความผิดปกติในระบบเลือด และน้ำเหลือง						
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	89 (28)	53 (17)	106 (33)	76 (24)	61 (37)	28 (17)
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ในเลือดต่ำ (Neutropenia)	71 (22)	51 (16)	114 (36)	102 (32)	12 (7)	6 (4)
โลหิตจาง (Anemia)	68 (21)	30 (9)	80 (25)	29 (9)	35 (21)	16 (10)
การติดเชื้อและการติดเชื้อ ปรสิต						
งูสวัด (Herpes Zoster)	29 (9)	6 (2)	34 (11)	6 (2)	16 (10)	1 (1)
หลอดลมอักเสบ (Bronchitis)	21 (7)	3 (1)	31 (10)	1 (< 1)	18 (11)	1 (1)
การติดเชื้อของทางเดินหายใจ ส่วนบน (Upper respiratory tract infection)	33 (10)	3 (1)	33 (10)	2 (1)	15 (9)	3 (2)
ความผิดปกติของระบบ กล้ามเนื้อโครงร่างและ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน						
ปวดหลัง (Back pain)	39 (12)	6 (2)	39 (12)	4 (1)	25 (15)	2 (1)
ปวดตามแขนขา (Pain in extremity)	48 (15)	8 (3)	34 (11)	1 (< 1)	16 (10)	2 (1)

	การรักษาด้วยแวลเซดร่วมกับยาอื่น					
	การรักษาด้วยแวลเซด ขนาดเดี่ยวๆ		Vc + DOXIL		Vc + Dex	
	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ระดับ ≥ 3 จำนวน (%)
ปวดข้อ (Arthralgia)	27 (8)	5 (2)	34 (11)	1 (< 1)	14 (9)	1 (1)
ความผิดปกติของการ หายใจ ทรวงอก และช่อง อก						
ไอ (Cough)	38 (12)	0	58 (18)	0	26 (16)	1 (1)
การหายใจลำบาก (Dyspnea)	28 (9)	10 (3)	34 (11)	3 (1)	13 (8)	3 (2)
ความผิดปกติของเมแทบอลิ ซึมและโภชนาการ						
ความอยากอาหารลดลง (Decreased appetite)	50 (16)	1 (< 1)	83 (26)	8 (3)	9 (6)	0
ความผิดปกติของผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง						
ผื่นผิวหนัง (Rash)	29 (9)	3 (1)	48 (15)	2 (1)	8 (5)	0
การตรวจเพิ่มเติม (Investigations)						
น้ำหนักลด (Weight decreased)	12 (4)	0	37 (12)	0	3 (2)	0
ความผิดปกติทางจิตเวช						
นอนไม่หลับ (Insomnia)	43 (14)	2 (1)	35 (11)	0	18 (11)	1 (1)

Key: Vc = แวลเซด (VELCADE); Dex = dexamethasone; NCI = สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (National Cancer Institute); CTCAE = เกณฑ์ความเป็นพิษทั่วไปสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Common Toxicity Criteria for Adverse Events)

^a รวมถึง preferred terms ของ ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (neuropathy peripheral), ภาวะประสาทรับความรู้สึกส่วนปลายผิดปกติ (peripheral sensory neuropathy), ภาวะประสาทสั่งการส่วนปลายผิดปกติ (peripheral motor neuropathy), ภาวะประสาทรับความรู้สึกและสั่งการส่วนปลายผิดปกติ (peripheral sensorimotor neuropathy) และภาวะประสาทหลายเส้นผิดปกติ (polyneuropathy)

หมายเหตุ เปรอ์เซ็นต์คำนวณโดยใช้จำนวนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเป็นตัวหาร

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รายงานโดยใช้ MedDRA version 14.1

ในการศึกษา MMY-2045 สำหรับ AEs ที่มีการรายงานระดับความรุนแรง ระดับความรุนแรงพิจารณาตาม NCI CTCAE toxicity grade

สรุปการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) มาก่อน:

ตารางต่อไปนี้จะแสดงข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาแบบดำเนินไปข้างหน้า ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยจำนวน 340 รายที่ไม่เคยได้รับการรักษาโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) มาก่อน โดยได้รับแวล

ลเขตเข้าทางหลอดเลือดดำ (1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ร่วมกับเมลฟาแลน (melphalan) (9 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) และเพรดนิโซน (prednisone) (60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร)

ตารางที่ 12: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาและเกิดระหว่างการรักษาที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับ 10% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเวลเขตเข้าทางหลอดเลือดดำร่วมกับเมลฟาแลน (melphalan) และเพรดนิโซน(prednisone)

	Vc-MP			MP		
	(ผู้ป่วย 340 ราย)			(ผู้ป่วย 337 ราย)		
กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA	ทั้งหมด	ระดับความเป็นพิษ, n (%)		ทั้งหมด	ระดับความเป็นพิษ, n (%)	
		จำนวน (%)	3		≥ 4	จำนวน (%)
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง						
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (Neutropenia)	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
โลหิตจาง (Anemia)	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (Leukopenia)	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
ภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ในเลือดต่ำ (Lymphopenia)	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร						
คลื่นไส้ (Nausea)	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (< 1)	0
ท้องเสีย (Diarrhea)	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (< 1)	0
อาเจียน (Vomiting)	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
ท้องผูก (Constipation)	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
ปวดท้องช่วงบน (Abdominal Pain Upper)	34 (10)	1 (< 1)	0	20 (6)	0	0
ความผิดปกติระบบประสาท						
ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral neuropathy)	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0

	Vc-MP			MP		
	(ผู้ป่วย 340 ราย)			(ผู้ป่วย 337 ราย)		
กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA	ทั้งหมด	ระดับความเป็นพิษ, n (%)		ทั้งหมด	ระดับความเป็นพิษ, n (%)	
Preferred Term	จำนวน (%)	3	≥ 4	จำนวน (%)	3	≥ 4
ปวดเส้นประสาท (Neuralgia)	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (Paraesthesia)	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
อาการผิดปกติทั่วไปและสถานะ ณ บริเวณบริหารยา						
อ่อนล้า (Fatigue)	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
อ่อนเพลีย (Asthenia)	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
ไข้ (Pyrexia)	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (< 1)	1 (< 1)
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต						
งูสวัด (Herpes Zoster)	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและโภชนาการ						
เบื่ออาหาร (Anorexia)	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง						
ผื่นผิวหนัง (Rash)	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
ความผิดปกติทางจิตเวช						
นอนไม่หลับ (Insomnia)	35 (10)	1 (< 1)	0	21 (6)	0	0

การกระตุ้นภาวะงูสวัด (Herpes Zoster Virus Reactivation)

แพทย์ควรพิจารณาการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันในผู้ป่วยที่กำลังใช้แวลเซด การศึกษาในระยะที่ 3 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนพบอุบัติการณ์โดยรวมของการกระตุ้นภาวะงูสวัด (Herpes zoster) เกิดได้มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย VcMP เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MP (14% เทียบกับ 4% ตามลำดับ) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย VcMP จำนวน 26 % ได้รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะงูสวัด เมื่อทำการแยกวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย VcMP พบภาวะงูสวัดในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันถึง 17 % เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันซึ่งพบภาวะงูสวัดเพียง 3 %

ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและสามารถเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ตารางต่อไปนี้จะแสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่บริษัทพิจารณาว่ามีความเป็นไปได้ที่จะสัมพันธ์กับการใช้เวลเซดในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและสามารถเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cell) โดยได้รับเวลเซดทางหลอดเลือดดำ (1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ผู้ป่วย 410 รายที่ได้รับการรักษาด้วยเวลเซดร่วมกับด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) และเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) เปรียบเทียบกับ 411 รายที่ได้รับการรักษาด้วยวินคริสทีน (vincristine) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) และเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) ในการศึกษา MMY-3003 ผู้ป่วย 239 รายที่ได้รับการรักษาด้วยเวลเซดร่วมกับเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) ตัวเดียว เปรียบเทียบกับ 239 รายที่ได้รับการรักษาด้วยวินคริสทีน (vincristine) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) และเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) ในการศึกษา IFM 2005-01 และ 130 รายที่ได้รับการรักษาด้วยเวลเซดร่วมกับทาลิโดไมด์ (thalidomide) และเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) เปรียบเทียบกับ 126 รายที่ได้รับการรักษาด้วยทาลิโดไมด์ (thalidomide) และเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) ในการศึกษา MMY-3010 ในการศึกษาทั้ง 3 ที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายนี้ (MMY3003, IFM2005-01, MMY3010) มีเพียงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดในช่วงเริ่มต้นของการรักษาเท่านั้นที่ระบุไว้ในตารางนี้

ตารางที่ 13: อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดระหว่างการรักษาในช่วงเริ่มต้นของการรักษาที่มีรายงานบ่อยที่สุด ($\geq 10\%$ ในแต่ละกลุ่มที่ศึกษา)
(VELCADE Transplant Integrated Analysis of Safety: Safety Analysis Set)

กลุ่มอวัยวะตามระบบ MedDRA Preferred Term	----- Vc-Based ----- - (ผู้ป่วย 779 ราย)			----- Non Vc-Based ----- ---- (ผู้ป่วย 776 ราย)		
	ทั้งหมด จำนวน (%)	- ระดับความเป็นพิษ - จำนวน (%)		ทั้งหมด จำนวน (%)	- ระดับความเป็นพิษ - จำนวน (%)	
		2	≥ 3		2	≥ 3
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	715 (92)			679 (88)		
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร						
ท้องผูก (Constipation)	242 (31)	89 (11)	10 (1)	214 (28)	67 (9)	8 (1)
คลื่นไส้ (Nausea)	215 (28)	71 (9)	22 (3)	206 (27)	77 (10)	9 (1)
ท้องเสีย (Diarrhea)	133 (17)	29 (4)	23 (3)	110 (14)	26 (3)	6 (1)
อาเจียน (Vomiting)	95 (12)	30 (4)	18 (2)	87 (11)	35 (5)	6 (1)
ความผิดปกติของระบบประสาท						
ภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ (Neuropathy peripheral)	147 (19)	53 (7)	20 (3)	54 (7)	11 (1)	4 (1)
ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (Paraesthesia)	101 (13)	24 (3)	11 (1)	80 (10)	15 (2)	2 (<1)
ภาวะประสาทรับความรู้สึกส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral sensory neuropathy)	101 (13)	41 (5)	19 (2)	55 (7)	13 (2)	1 (<1)
ปวดศีรษะ (Headache)	64 (8)	23 (3)	4 (1)	76 (10)	23 (3)	1 (<1)
ความผิดปกติทั่วไปและสถานะ ณ บริเวณบริหารยา						
อ่อนล้า (Fatigue)	158 (20)	50 (6)	21 (3)	161 (21)	68 (9)	21 (3)
ไข้ (Pyrexia)	153 (20)	56 (7)	25 (3)	159 (20)	40 (5)	36 (5)
อ่อนเปลี้ย (Asthenia)	110 (14)	33 (4)	16 (2)	91 (12)	33 (4)	10 (1)

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง						
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	239 (31)	54 (7)	63 (8)	171 (22)	27 (3)	27 (3)
โลหิตจาง (Anemia)	211 (27)	95 (12)	55 (7)	222 (29)	108 (14)	77 (10)
ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (Leukopenia)	196 (25)	51 (7)	109 (14)	206 (27)	53 (7)	120 (15)
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต						
งูสวัด (Herpes Zoster)	86 (11)	50 (6)	24 (3)	18 (2)	9 (1)	5 (1)
ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและโภชนาการ						
ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia)	122 (16)	46 (6)	26 (3)	138 (18)	46 (6)	31 (4)
ภาวะระดับโซเดียมในเลือดต่ำ (Hyponatremia)	100 (13)	2 (<1)	29 (4)	82 (11)	6 (1)	12 (2)
ความผิดปกติทางจิตเวช						
นอนไม่หลับ (Insomnia)	96 (12)	32 (4)	6 (1)	82 (11)	30 (4)	6 (1)

Vc=แวลเซด (VELCADE)

หมายเหตุ เปรียบเทียบค่านิยมโดยใช้จำนวนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเป็นตัวหาร

อุบัติการณ์ได้จากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 เหตุการณ์ ไม่ใช่จำนวนเหตุการณ์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รายงานโดยใช้ MedDRA 13.1.

สรุปการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ที่กลับเป็นซ้ำ

มีการประเมินข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ที่กลับเป็นซ้ำในการศึกษาระยะที่ 2 [M34103-053 (PINNACLE)] ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 155 ราย ได้รับการรักษาด้วยแวลเซดที่ขนาดแนะนำคือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ข้อมูลความปลอดภัยของแวลเซดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คล้ายกับผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ความแตกต่างที่สำคัญระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ โลหิตจาง คลื่นไส้ อาเจียนและอาการไข้ ซึ่งมีการรายงานบ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) มากกว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ในขณะที่รายงานการเกิดภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ ผื่น และอาการคัน ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) มีสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma)

สรุปการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลความปลอดภัยจากผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนทั้งหมด 240 รายจากการศึกษาที่เป็นแบบสุ่ม และดำเนินไปข้างหน้า ซึ่งผู้ป่วยได้รับแวลเซด (1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ร่วมกับริทุซิแมบ (rituximab) (375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) (750 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) (50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) และเพรดนิโซน (prednisone) (100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) (VcR-CAP)

อุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกระดับ ≥ 3 เหมือนกันระหว่าง 2 กลุ่มที่ศึกษา (4 รายในกลุ่ม VcR-CAP และ 3 รายในกลุ่ม R-CHOP) การเกิดเลือดออกระดับ ≥ 3 ทั้งหมดหายไปโดยไม่มีผลตามมาในกลุ่ม VcR-CAP

มีรายงานการติดเชื้อ 31% ในผู้ป่วยกลุ่ม VcR-CAP และ 23% ในผู้ป่วยกลุ่ม R-CHOP มีรายงานการติดเชื้อของทางเดินหายใจและปอดโดยคำศัพท์ที่นิยมใช้ในรายงานคือ ปอดบวม (ในกลุ่ม VcR-CAP 8% เทียบกับในกลุ่ม R-CHOP 5%)

อุบัติการณ์ของการเกิดการกระตุ้นภาวะงูสวัดเป็น 4.6% ในกลุ่ม VcR-CAP และ 0.8% ในกลุ่ม R-CHOP โดยต้องมีการป้องกันด้วยยาต้านไวรัสตามที่กำหนดไว้ในโครงสร้างการวิจัยชุดที่แก้ไข

ตารางที่ 14: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อยที่สุด (อย่างน้อย 5%) โดยมีความรุนแรงระดับ 3 และ ≥ 4 ในการศึกษาโรค มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ในผู้ป่วยกลุ่ม VcR-CAP เทียบกับกลุ่ม R-CHOP (ผู้ป่วย 482 ราย) (การศึกษา LYM-3002)

กลุ่มอวัยวะตามระบบ Preferred Term	VcR-CAP ผู้ป่วย 240 ราย			R-CHOP ผู้ป่วย 242 ราย		
	ทั้งหมด จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ 3 จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ ≥ 4 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ 3 จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ ≥ 4 จำนวน (%)
ความผิดปกติของระบบ เลือดและน้ำเหลือง						
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (Neutropenia)	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (Leukopenia)	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	39 (16)	27 (11)
โลหิตจาง (Anemia)	106 (44)	27 (11)	4 (2)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ ร่วมกับมีไข้ (Febrile neutropenia)	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)

	VcR-CAP ผู้ป่วย 240 ราย			R-CHOP ผู้ป่วย 242 ราย		
	ทั้งหมด จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ 3 จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ ≥4 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ 3 จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ ≥4 จำนวน (%)
กลุ่มอวัยวะตามระบบ Preferred Term						
ภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟ ไซต์ในเลือดต่ำ (Lymphopenia)	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
ความผิดปกติของระบบ ประสาท						
ภาวะประสาทรับความรู้สึก ส่วนปลายผิดปกติ (Peripheral sensory neuropathy)	53 (22)	11 (5)	1 (< 1)	45 (19)	6 (3)	0
ภาวะประสาทส่วนปลาย ผิดปกติ (Neuropathy peripheral)	18 (8)	4 (2)	0	18 (7)	2 (1)	0
ความรู้สึกสัมผัสน้อยเกิน (Hypoesthesia)	14 (6)	3 (1)	0	13 (5)	0	0
ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (Paraesthesia)	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
ปวดเส้นประสาท (Neuralgia)	25 (10)	9 (4)	0	1 (< 1)	0	0
ความผิดปกติทั่วไปและ สภาวะ ณ บริเวณบริหาร ยา						
อ่อนล้า (Fatigue)	43 (18)	11 (5)	1 (< 1)	38 (16)	5 (2)	0
ไข้ (Pyrexia)	48 (20)	7 (3)	0	23 (10)	5 (2)	0
อ่อนเพลีย (Asthenia)	29 (12)	4 (2)	1 (< 1)	18 (7)	1 (< 1)	0
แขนหรือขาบวมหน้า (Edema peripheral)	16 (7)	1 (< 1)	0	13 (5)	0	0
ความผิดปกติของระบบ ทางเดินอาหาร						

	VcR-CAP ผู้ป่วย 240 ราย			R-CHOP ผู้ป่วย 242 ราย		
	ทั้งหมด จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ 3 จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ ≥4 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ 3 จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ ≥4 จำนวน (%)
กลุ่มอาการตามระบบ Preferred Term						
คลื่นไส้ (Nausea)	54 (23)	1 (< 1)	0	28 (12)	0	0
ท้องผูก (Constipation)	42 (18)	1 (< 1)	0	22 (9)	2 (1)	0
ปากอักเสบ (Stomatitis)	20 (8)	2 (1)	0	19 (8)	0	1 (< 1)
ท้องเสีย (Diarrhea)	59 (25)	11 (5)	0	11 (5)	3 (1)	1 (< 1)
อาเจียน (Vomiting)	24 (10)	1 (< 1)	0	8 (3)	0	0
ท้องอืด (Abdominal distension)	13 (5)	0	0	4 (2)	0	0
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต						
ปอดบวม (Pneumonia)	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
ความผิดปกติของผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง						
ผมร่วง (Alopecia)	31 (13)	1 (< 1)	1 (< 1)	33 (14)	4 (2)	0
ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและ โภชนาการ						
ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia)	10 (4)	1 (< 1)	0	17 (7)	10 (4)	0
ความอยากอาหารลดลง (Decreased appetite)	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (< 1)	0
ภาวะระดับโปแตสเซียมใน เลือดต่ำ (Hypokalemia)	11 (5)	3 (1)	1 (< 1)	6 (2)	1 (< 1)	0
ความผิดปกติของหลอดเลือด						
ความดันโลหิตสูง (Hypertension)	15 (6)	1 (< 1)	0	3 (1)	0	0

	VcR-CAP ผู้ป่วย 240 ราย			R-CHOP ผู้ป่วย 242 ราย		
	ทั้งหมด จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ 3 จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ ≥4 จำนวน (%)	ทั้งหมด จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ 3 จำนวน (%)	ความเป็น พิษระดับ ≥4 จำนวน (%)
กลุ่มอวัยวะตามระบบ Preferred Term						
ความผิดปกติทางจิตเวช						
นอนไม่หลับ (Insomnia)	16 (7)	1 (< 1)	0	8 (3)	0	0

Key: R-CHOP= ริทุซิมแมบ (rituximab) ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) วินคริสทีน (vincristine) และ เพรดนิโซน (prednisone)

VcR-CAP= แวลเชด ริทุซิมแมบ (rituximab) ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) และ เพรดนิโซน (prednisone).

หลังการวางจำหน่าย (Postmarketing)

ต่อไปนี้เป็นรายการของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR) ที่พบหลังการวางจำหน่ายและไม่มี การระบุไว้ข้างต้น:

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกจะถูกแสดงรายการในที่นี้ หากยังไม่มี การรายงานไว้ข้างต้น

ความถี่ที่แสดงไว้ด้านล่างนี้แสดงถึงอัตราการรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจาก ประสพการณ์หลังการจำหน่ายแวลเชดทั่วโลก ความถี่ที่แสดงไว้ด้านล่างเป็นอัตราการรายงานและการ ประเมินอย่างเที่ยงตรงของอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นนี้ไม่สามารถทำได้ ใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้ในการจัด แบ่งกลุ่มความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR) และตามแนวทางของสภาองค์การ สาขากด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (Council for International Organizations of Medical Sciences หรือ CIOMS): พบบ่อยมาก (very common) ($\geq 1/10$) พบบ่อย (common) ($\geq 1/100$ และ $< 1/10$) พบไม่บ่อย (uncommon) ($\geq 1/1,000$ และ $< 1/100$) พบน้อย (rare) ($\geq 1/10,000$ และ $< 1/1,000$) พบน้อยมาก (very rare) ($< 1/10,000$)

ตารางที่ 15: รายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการวางจำหน่าย

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	
ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (Disseminated intravascular coagulation)	พบน้อย
การเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กและหลอดเลือดฝอย (Thrombotic microangiopathy)	พบน้อยมาก
ความผิดปกติของหัวใจ	
ภาวะ atrioventricular block complete, ภาวะบับอัดหัวใจ (cardiac tamponade)	พบน้อย
ความผิดปกติของหูและหูส่วนใน	
หูหนวกทั้งสองข้าง (Deafness bilateral)	พบน้อย

ความผิดปกติของตา	
การติดเชื้อเริม (Herpes) ที่ตา (Ophthalmic Herpes), ภาวะประสาทตาผิดปกติ (Optic neuropathy), ตามอด (Blindness)	พบน้อย
ตาถุงยิงชนิดไม่เจ็บ (Chalazion) เปลือกตาอักเสบ (blepharitis)	พบน้อย
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	
ลำไส้ใหญ่อักเสบจากการขาดเลือด (Ischemic colitis), ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (acute pancreatitis)	พบน้อย
ลำไส้อุดตัน (Intestinal obstruction)	พบไม่บ่อย
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	
เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากการติดเชื้อเริม Herpes (Herpes meningoencephalitis), ช็อกเนื่องจากโลหิตเป็นพิษ (Septic shock)	พบน้อย
Progressive multifocal leukoencephalopathy ^a	พบน้อยมาก
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	
ผิวหนังบวม (Angioedema)	พบน้อย
ปฏิกิริยาแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylactic reaction)	พบน้อยมาก
ความผิดปกติของระบบประสาท	
โรคหรือพยาธิสภาพของสมอง (Encephalopathy), โรคของประสาทอัตโนมัติ (autonomic neuropathy), posterior reversible encephalopathy syndrome	พบน้อย
กลุ่มอาการกิลแลง-บาร์เร (Guillain-Barré syndrome), โรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากเปลือกหุ้มเส้นประสาทถูกทำลาย (demyelinating polyneuropathy)	พบน้อยมาก
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และช่องอก	
Acute diffuse infiltrative pulmonary disease (<i>ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา</i>), ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (Pulmonary hypertension)	พบน้อย พบน้อย
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	
Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis	พบน้อยมาก
Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome)	พบน้อย

^a มีรายงานซึ่งพบน้อยมากกรณีเกี่ยวกับอุบัติการณ์ที่ไม่ทราบสาเหตุของการติดเชื้อไวรัส John Cunningham (JC) โดยเป็นผลให้เกิด PML และการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแวลเซด

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการและอาการแสดง

การศึกษาทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในลิงและสุนัข พบว่าเมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำประมาณ 2 ถึง 3 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่แนะนำในหน่วยของมิลลิกรัมต่อตารางเมตร จะสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ลดการบีบตัวของหัวใจ ทำให้ความดันโลหิตต่ำและเสียชีวิต การบีบตัวของหัวใจที่ลดลงและความดันโลหิตต่ำนี้ตอบสนองต่อการรักษาแบบเฉียบพลันด้วยยาที่เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจและเพิ่มความดันโลหิต การศึกษาในสุนัข สังเกตพบการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของ QT-interval ที่ปรับแก้แล้วในขนาดยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต

การจัดการ

การได้รับยาเกินขนาดมากกว่า 2 เท่าของขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับการเกิดความดันโลหิตต่ำแบบเฉียบพลันที่แสดงอาการ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำขั้นที่อันตรายถึงชีวิต เท่าที่ทราบยังไม่มียาด้านพิษ (antidote) ที่จำเพาะสำหรับการได้รับแวลเซดเกินขนาด ในกรณีของการได้รับยาเกินขนาด ควรตรวจวัดสัญญาณชีพของผู้ป่วยและให้การรักษาระดับประคับประคองเพื่อรักษาระดับความดันโลหิต (เช่น สารน้ำ ยาเพิ่มความดันโลหิต และ/หรือ ยาเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ) และอุณหภูมิของร่างกาย (ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเดือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา และ 4.2 ขนาดใช้ยาและวิธีการบริหารยา)

4.10 การใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยา

เท่าที่ทราบบอร์ทีโซมิบไม่มีศักยภาพที่จะเกิดการใช้ในทางที่ผิดหรือการติดยา

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

บอร์ทีโซมิบมีคุณสมบัติเป็นสารยับยั้งแบบผันกลับได้ (reversible inhibitor) ของ chymotrypsin-like activity ของ 26S proteasome ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม 26S proteasome เป็นโปรตีนเชิงซ้อนขนาดใหญ่ ซึ่งมีหน้าที่คอยสลายโปรตีนที่มี ubiquitin โดย ubiquitin-proteasome pathway มีบทบาทสำคัญในการควบคุมปริมาณของโปรตีนจำเพาะในเซลล์ ดังนั้น จึงช่วยรักษาความสมดุลภายในเซลล์ได้ การยับยั้งการทำงานของ 26S proteasome จะป้องกันการสลายโปรตีนเป้าหมาย ซึ่งมีผลต่อกระบวนการการส่งสัญญาณเป็นลำดับขั้นต่างๆ (multiple signaling cascades) ภายในเซลล์ การขัดขวางกลไกควบคุมสมดุล ปกติสามารถนำไปสู่การตายของเซลล์ได้ การศึกษาในหลอดทดลอง แสดงให้เห็นว่าบอร์ทีโซมิบมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งหลายประเภท และก่อให้เกิดการชะลอการเจริญของเนื้องอก ซึ่งรวมถึงโรคเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติไมyeloma (multiple myeloma) ในแบบจำลองเนื้องอกที่ไม่ใช่ทางคลินิกของสัตว์ทดลอง

ข้อมูลจากแบบจำลองในหลอดทดลอง แบบจำลองนอกร่างกาย และแบบจำลองในสัตว์ของบอร์ทีโซมิบ บ่งบอกว่ายาจะเพิ่มกระบวนการ การเปลี่ยนแปลง และกระตุ้นการทำงานของ เซลล์อ่อนที่สร้างกระดูก (osteoblast) และยับยั้งการทำงานของ เซลล์ที่ทำลายกระดูก (osteoclast) ผลเหล่านี้ยังพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติไมyeloma (multiple myeloma) ที่มีการทำลายกระดูกมาก (advanced osteolytic disease) และได้รับการรักษาด้วยบอร์ทีโซมิบ

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ใน มัลติไมyeloma (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ

ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการให้แวลเซดเข้าทางหลอดเลือดดำได้รับประเมินในการศึกษาแบบกลุ่มเดี่ยว เปิดเผยชื่อยา ทำในสหสถาบัน (M34100-25) ในผู้ป่วยจำนวน 202 รายซึ่งเคยได้รับการรักษามาก่อนอย่างน้อย 2 ครั้ง และแสดงการลุกลามของโรคในการรักษาครั้งล่าสุด ค่ามัธยฐานของจำนวนการรักษาที่เคยได้รับมาก่อนคือ 6 ครั้ง ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะเฉพาะของโรค ดังแสดงในตารางที่ 16

ผู้ป่วยได้รับการฉีดแวลเขตทางหลอดเลือดดำแบบรวดเร็ว (IV bolus injection) 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้ง สัปดาห์ละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วยระยะพักยา 10 วัน (รอบการรักษา 21 วัน) สำหรับจำนวนรอบการรักษาสูงสุดไม่เกิน 8 รอบ การศึกษานี้ใช้การปรับเปลี่ยนขนาดยาตามความเป็นพิษที่เกิดจากยา (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดใช้ยาและวิธีการบริหารยา) ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยแวลเขตจะได้รับการยินยอมให้ได้รับการรักษาด้วยแวลเขตต่อในการศึกษาช่วงต่อไป

ตารางที่ 16: สรุปข้อมูลกลุ่มผู้ป่วยและลักษณะเฉพาะของโรค^a

	ผู้ป่วย 202 ราย
ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	
มัธยฐานของอายุ, ปี (ช่วง)	59 (34, 84)
เพศ ชาย/หญิง	60%/40%
เชื้อชาติ กลุ่มคนผิวขาว/กลุ่มคนผิวดำ/อื่นๆ	81%/10%/8%
ระดับสมรรถภาพการรอฟสกี (Karnofsky Performance Status score) ≤ 70	20%
ฮีโมโกลบิน < 100 กรัมต่อลิตร	44%
จำนวนเกล็ดเลือด < 75 × 10 ⁹ ต่อลิตร	21%
ลักษณะเฉพาะของโรค	
ชนิดของมัยอีโกลมา (%) IgG/IgA/Light chain	60%/24%/14%
มัธยฐานของ β ₂ -ไมโครโกลบูลิน (มิลลิกรัม/ลิตร)	3.5
มัธยฐานค่าความสามารถของไตในการกำจัดของเสียออกจากร่างกาย (creatinine clearance) (มิลลิลิตร/นาที)	73.9
cytogenetics ที่ผิดปกติ	35%
การหายไปของโครโมโซม 13	15%
มัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่การวินิจฉัยว่าเป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโกลมา (multiple myeloma) (ปี)	4.0
การรักษาครั้งก่อน	
เคยได้รับสเตียรอยด์ เช่น เดกซาเมทาโซน, VAD	99%
เคยได้รับสารอัลคิลเลทิง เช่น MP, VBMCP	92%
เคยได้รับแอนทราไซคลิน เช่น VAD, ไมโตแชนโทรน	81%
เคยได้รับการรักษาด้วย thalidomide	83%
ได้รับยาข้างต้นอย่างน้อย 2 ชนิด	98%
ได้รับยาข้างต้นอย่างน้อย 3 ชนิด	92%

	ผู้ป่วย 202 ราย
ได้รับยาทั้งหมด 4 ชนิดข้างต้น	66%
เคยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด/การรักษาด้วยยาขนาดสูงอื่นๆ	64%
เคยได้รับการรักษาในการทดลองหรือการรักษาโดยวิธีอื่น	44%

^a อิงกับจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลขณะเริ่มการรักษา

การตอบสนองต่อแผลเขตในการใช้เป็นยาขนานเดียวถูกแสดงในตารางที่ 17 อัตราการตอบสนองต่อแผลเขตในการใช้เป็นยาเดี่ยวซึ่งได้รับการประเมินโดยคณะกรรมการอิสระตรวจสอบการวิจัย (Independent Review Committee (IRC)) โดยใช้หลักเกณฑ์ของ Bladé และคณะ การตอบสนองสมบูรณ์ต้องประกอบด้วย พลาสมาเซลล์ในไขกระดูกน้อยกว่า 5% การลดลงของ M-Protein 100% และผลการทดสอบอิมมูโนฟิสิกเซชันเป็นลบ (IF-) อัตราการตอบสนองซึ่งใช้เกณฑ์ SWOG ถูกแสดงไว้ด้วยการตอบสนองของ SWOG ต้องมีการลดลงของ myeloma protein ในซีรัม $\geq 75\%$ และ/หรือ ในปัสสาวะ $\geq 90\%$ ผู้ป่วยทั้งหมด 188 รายถูกประเมินการตอบสนอง ซึ่ง 9 รายที่เป็นโรคที่ไม่สามารถตรวจวัดได้นั้นไม่สามารถประเมินการตอบสนองโดย คณะกรรมการอิสระ ได้ ผู้ป่วยจำนวน 5 รายถูกคัดออกจากการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ เพราะได้รับการรักษาก่อนหน้านี้เพียงเล็กน้อย

98% ของผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับยาด้วย ขนาดยาเริ่มต้นที่ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร โดยให้เข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่า 28% ของผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรตลอดการศึกษา ในขณะที่ 33% ของผู้ป่วยซึ่งเริ่มต้นด้วยขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ต้องลดขนาดยาลงในระหว่างการศึกษามีผู้ป่วย 63% ต้องได้รับการชะลอการให้แผลเขตอย่างน้อย 1 ครั้งในระหว่างการศึกษ โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีการตอบสนองสมบูรณ์จะได้รับการรักษาด้วยแผลเขตเพิ่มอีก 2 รอบหลังจากยืนยันการตอบสนองแล้ว ดังนั้น จึงแนะนำให้ผู้ป่วยที่ตอบสนองได้รับการรักษาด้วยแผลเขตได้ถึง 8 รอบ ค่าเฉลี่ยของจำนวนรอบของการให้ยาเท่ากับ 6 รอบ

มัธยฐานของเวลาต่อการตอบสนองคือ 38 วัน (ช่วงระหว่าง 30 ถึง 127 วัน)

มัธยฐานของการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมคือ 16 เดือน (ช่วงระหว่าง < 1 ถึงมากกว่า 18 เดือน)

ตารางที่ 17: สรุปผลลัพธ์ของโรค

การวิเคราะห์การตอบสนอง (การรักษาด้วยแผลเขตเพียงชนิดเดียว) ในผู้ป่วย 188 ราย	จำนวน (%)	(95% CI)
อัตราการตอบสนองโดยรวม (Bladé) (CR + PR)	52 (27.7%)	(21, 35)
การตอบสนองสมบูรณ์ (CR) ^a	5 (2.7%)	(1, 6)
การตอบสนองบางส่วน (PR) ^b	47 (25%)	(19, 32)
การตอบสนองที่ดีขึ้นทางคลินิก (SWOG) ^c	33 (17.6%)	(12, 24)
Kaplan-Meier Estimated Median Duration of Response (95% CI)	365 วัน	(224, NE)

^a การตอบสนองสมบูรณ์ต้องมีพลาสมาเซลล์ในไขกระดูก < 5% การลดลง 100% ของ M โปรตีน และผลการทดสอบอิมมูโนฟิสิกเซชันเป็นลบ (IF-)

^b การตอบสนองบางส่วนต้องมีการลดลงของ มัยอีโลมาโปรตีนในซีรัม $\geq 50\%$ และการลดลงของ มัยอีโลมาโปรตีนในปัสสาวะ $\geq 90\%$ อย่างน้อย 2 ครั้งภายในระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์และสภาวะของโรคกระดูกและแคลเซียมคงที่

^c การตอบสนองที่ดีขึ้นทางคลินิก (SWOG) ต้องมีการลดลงของ มัยอีโลมาโปรตีนในซีรัม $\geq 75\%$ และ/หรือ การลดลงของ มัยอีโลมาโปรตีนในปัสสาวะ $\geq 90\%$ อย่างน้อย 2 ครั้งภายในระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์และสภาวะของโรคกระดูกและแคลเซียมคงที่

ในการศึกษานี้ อัตราการตอบสนองต่อเวลเซดไม่ขึ้นอยู่กับการรักษาก่อนหน้านี้ การตอบสนองมีแนวโน้มลดลงในผู้ป่วยที่มีพลาสมาเซลล์ > 50% หรือมีเซลล์พัสตาสตริกที่ผิดปกติในไขกระดูก พบการตอบสนองในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่โครโมโซม 13

มีการศึกษาขนาดเล็กเพื่อดูการตอบสนองต่อขนาดยา (M34100-24) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) จำนวน 54 ราย โดยได้รับยาขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้ง หรือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้ง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง จาก 2 ใน 3 สัปดาห์ พบการตอบสนองที่สมบูรณ์ครั้งเดียวในแต่ละขนาดยา อัตราการตอบสนองโดยรวม (CR + PR) เท่ากับ 30% (8 / 27) ในกลุ่มที่ได้ยา 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ 38% (10 / 26) ในกลุ่มที่ได้ยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร

ผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยเวลเซดเพียงชนิดเดียว (โรคกล้ามเนื้อหรือคอกที่หลังจากการรักษา 2 หรือ 4 รอบตามลำดับ) สามารถได้รับเดกซามิโทซันในขนาดสูงร่วมกับเวลเซด (นั่นคือ เดกซามิโทซัน 40 มิลลิกรัมรวมกับการให้เวลเซดแต่ละครั้งโดยรับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม ในวันเดียวกับเวลเซดและอีก 20 มิลลิกรัม ในวันหลังการให้เวลเซด (คือ วันที่ 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 และ 12) จากนั้น 160 มิลลิกรัม ภายใน 3 สัปดาห์) จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 74 รายได้รับเดกซามิโทซันร่วมกับเวลเซดและถูกประเมินการตอบสนอง 18% (13/74) ของผู้ป่วยบรรลุหรือมีการตอบสนองดีขึ้น (CR 11% และ PR 7%) ในการรักษาด้วยยาสองชนิดร่วมกัน

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและเปิดเผยชื่อยาในโรค มัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำโดยเป็นการเปรียบเทียบระหว่างเวลเซดกับเดกซามิโทซัน

การศึกษาทางคลินิกนานาชาติระยะที่ 3 แบบดำเนินไปข้างหน้า เปิดเผยชื่อยา แบ่งชั้น แบบสุ่ม (1:1) [M34101-039 (APEX)] ที่รับผู้ป่วยจำนวน 669 ราย ถูกออกแบบเพื่อดูว่า เวลเซดมีผลทำให้ระยะเวลาการลุกลามของโรค (TTP) ดีขึ้น เปรียบเทียบกับเดกซามิโทซันขนาดสูงในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดลุกลามที่เคยได้รับการรักษา 1 ถึง 3 ครั้งก่อนหน้านี้ หากผู้ป่วยซึ่งถูกพิจารณาว่า ติดต่อกับเดกซามิโทซันขนาดสูงมาก่อนจะถูกคัดออกเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีภาวะประสาทส่วนปลายที่ผิดปกติมีความรุนแรงระดับ ≥ 2 หรือจำนวนเกล็ดเลือด < 50000 ต่อไมโครลิตรขณะเริ่มการรักษา ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 627 รายได้รับการประเมินการตอบสนอง

ปัจจัยที่ใช้ในการแบ่งผู้ป่วย ได้แก่ จำนวน ไลน์ (lines) ของการรักษาก่อนหน้านี้ที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อน (การรักษาก่อนหน้านี้ 1 ไลน์ (lines) เทียบกับมากกว่า 1 ไลน์ (lines)), ระยะเวลาของการลุกลามซึ่งสัมพันธ์กับการรักษาก่อนหน้านี้ (การลุกลามระหว่างหรือภายใน 6 เดือนหลังจากการหยุดรักษาครั้งล่าสุด เทียบกับการกลับมาระบาดของโรค หลังจาก 6 เดือนหลังจากได้รับการรักษาครั้งล่าสุด), และการวัดระดับ β_2 -ไมโครโกลบูลิน (≤ 2.5 มิลลิกรัมต่อลิตรเทียบกับ > 2.5 มิลลิกรัมต่อลิตร)

ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยและโรคขณะเริ่มการรักษาได้สรุปไว้ใน ตารางที่ 18

ตารางที่ 18: สรุปลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยและโรคขณะเริ่มการรักษาในการศึกษาระยะที่ 3 (การศึกษา APEX)

ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	กลุ่มที่ใช้เวลเซด (333 ราย)	กลุ่มที่ใช้เดกซามิโทซัน (336 ราย)
มัธยฐานของอายุเป็นปี (ช่วง)	62.0 (33, 84)	61.0 (27, 86)
เพศ ชาย/หญิง	56%/44%	60%/40%
เชื้อชาติ คอเคเซียน/กลุ่มคนผิวดำ/อื่นๆ	90%/6%/4%	88%/7%/5%
ระดับสมรรถภาพคาร์นอฟสกี (Karnofsky Performance Status) score ≤ 70	13%	17%

ฮีโมโกลบิน < 100 กรัมต่อลิตร	32%	28%
จำนวนเกล็ดเลือด < 75 x 10 ⁹ ต่อลิตร	6%	4%
ลักษณะเฉพาะของโรค		
ประเภทของมัยอีโกลมา (%) IgG/IgA/Light chain	60%/23%/12%	59%/24%/13%
มัยฐานของ β_2 -microglobulin (มิลลิกรัมต่อลิตร)	3.7	3.6
มัยฐานของอัลบูมิน (กรัมต่อลิตร)	39.0	39.0
Creatinine clearance \leq 30 มิลลิลิตรต่อนาที [ราย (%)]	17 (5%)	11 (3%)
มัยฐานของระยะเวลา ตั้งแต่วินิจฉัยว่าเป็นโรคมัลติเพิลมัยอีโกลมา (multiple myeloma) (ปี)	3.5	3.1
จำนวน ชนิด ของการรักษาก่อนหน้านี้		
มัยฐาน	2	2
1 ไลน์ (lines) ก่อนหน้า	40%	35%
> 1 ไลน์ (lines) ก่อนหน้า	60%	65%
ผู้ป่วยทั้งหมด	(N = 333)	(N = 336)
เคยได้รับสเตียรอยด์ เช่น เดกซาเมทาโซน, VAD	98%	99%
เคยได้รับแอนทราไซคลิน เช่น VAD, ไมโดแซนโทรน	77%	76%
เคยได้รับสารอัลคิลเลทิง เช่น MP, VBMPC	91%	92%
เคยได้รับการรักษาด้วยทาลิโดไมด์	48%	50%
วินคา อัลคาลอยด์	74%	72%
เคยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด/การรักษาด้วยยาขนาดสูงอื่นๆ	67%	68%
เคยได้รับการรักษาในการทดลองหรือการรักษาโดยวิธีอื่น	3%	2%

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้เวลเซดได้รับการรักษาแบบ 8 รอบ รอบละ 3 สัปดาห์ ตามด้วยการรักษาแบบ 3 รอบ รอบละ 5 สัปดาห์ ในแต่ละรอบการรักษาแบบรอบละ 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับเวลเซดทางหลอดเลือดดำแบบฉีดรวดเดียว (IV bolus) ด้วยขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรเพียงชนิดเดียว โดยได้รับยา สัปดาห์ละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ในวันที่ 1, 4, 8 และ 11 ตามด้วยระยะพักยา 10 วัน (วันที่ 12 ถึง 21) ในแต่ละรอบการรักษาแบบรอบละ 5 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับเวลเซดเข้าหลอดเลือดดำแบบ ฉีดรวดเดียว (IV bolus) ด้วยขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรเพียงชนิดเดียว โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ในวันที่ 1, 8, 15 และ 22 ตามด้วยระยะพักยา 13 วัน (วันที่ 23 ถึง 35) (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดให้ยาและวิธีการบริหารยา)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ยาเดกซาเมทาโซนได้รับการรักษาแบบ 4 รอบ รอบละ 5 สัปดาห์ ตามด้วยการรักษาแบบ 5 รอบ รอบละ 4 สัปดาห์ ในแต่ละรอบการรักษาแบบ รอบละ 5 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับยาเดกซาเมทาโซน 40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานวันละครั้งในวันที่ 1 ถึง 4, 9 ถึง 12 และ 17 ถึง 20 ตามด้วยระยะพักยา 15 วัน (วันที่ 21 ถึง 35) ในการรักษาแบบรอบละ 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับยาเดกซาเมทาโซน 40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานวันละครั้งในวันที่ 1 ถึง 4 ตามด้วยระยะพักยา 24 วัน (วันที่ 5 ถึง 28) ผู้ป่วยที่มีหลักฐานการลุกลามของโรคในช่วงที่ได้รับยาเดกซาเมทาโซน จะถูกเสนอให้ได้รับเวลเซดในขนาดยาและกำหนดการมาตรฐานในการศึกษาคู่กัน

จากแผนการวิเคราะห์ระยะเวลาสู่การลุกลามของโรคเบื้องต้นที่กำหนดไว้แล้ว (preplanned interim analysis) กลุ่มที่ใช้เดกซาเมทาโซนถูกหยุดให้การรักษา และผู้ป่วยทั้งหมดที่ถูกสุ่มให้ได้รับเดกซาเมทาโซนจะถูกเสนอให้ใช้เวลเซดโดยไม่ได้คำนึงถึงสถานภาพของโรค ได้มีการวิเคราะห์ทางสถิติครั้งสุดท้ายระหว่างการศึกษา เนื่องจากศึกษานี้ได้ถูกยุติก่อนเวลา มีหลักฐานของระยะเวลาในการติดตามผลสำหรับผู้ป่วยที่รอดชีวิต (จำนวน 534 ราย) จึงจำกัดอยู่ที่ 8.3 เดือน

ในกลุ่มที่ใช้เวลเซด ผู้ป่วย 34% ได้รับเวลเซดอย่างน้อย 1 ครั้งในทั้งหมด 8 รอบของการรักษาแบบรอบละ 3 สัปดาห์ และ 13% ได้รับอย่างน้อย 1 ครั้งในทั้งหมด 11 รอบของการรักษา จำนวนครั้งเฉลี่ยที่ใช้เวลเซดระหว่างการศึกษาคือ 22 ครั้ง โดยมีช่วงตั้งแต่ 1 ถึง 44 ครั้ง ในกลุ่มที่ใช้เดกซาเมทาโซน 40% ของผู้ป่วยได้รับอย่างน้อย 1 ครั้งในทั้งหมด 4 รอบของการรักษาแบบรอบละ 5 สัปดาห์ และ 6% ได้รับอย่างน้อย 1 ครั้งในทั้งหมด 9 รอบ

การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (time to event analyses) และอัตราการตอบสนอง (response rate) จากการศึกษาในระยะที่ 3 ได้แสดงในตารางที่ 19 การตอบสนองและการลุกลามถูกประเมินโดยใช้เกณฑ์กลุ่มโลหิต และปลูกถ่ายไขกระดูกแห่งยุโรป (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)) การตอบสนองสมบูรณ์ (CR) ต้องมีพลาสมาเซลล์ในไขกระดูก < 5%, M-protein ลดลง 100% และผลทดสอบอิมมูโนฟิสิกเซชันเป็นลบ (IF-) การตอบสนองบางส่วนต้องมีการลดลง $\geq 50\%$ ของมัยอีโกลมาโปรตีนในซีรัม และการลดลง $\geq 90\%$ ของมัยอีโกลมาโปรตีนในปัสสาวะอย่างน้อย 2 ครั้งรวมกับการที่ภาวะกระดูกคงที่และระดับแคลเซียมปกติตลอดเวลานานอย่างน้อย 6 สัปดาห์ การตอบสนองเกือบสมบูรณ์ (near complete response; nCR) ถูกกำหนดว่าต้องมีเกณฑ์ทั้งหมดสำหรับการตอบสนองสมบูรณ์รวมถึง M-Protein ลดลง 100% จากการศึกษาโปรตีนโดยวิธีอิเล็กโตรโฟรีซิส แต่ M-Protein ยังสามารถถูกตรวจพบได้โดยอิมมูโนฟิสิกเซชัน (IF⁺)

ตารางที่ 19: สรุปการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างระยะที่ 3 (การศึกษา APEX)

	ผู้ป่วยทั้งหมด		เคยได้รับการรักษามาก่อน 1 ไลน์ (line)		เคยได้รับการรักษามาก่อน > 1 ไลน์ (line)	
	VELCADE	Dex	VELCADE	Dex	VELCADE	Dex
ตัววัดหลักของประสิทธิภาพ	ผู้ป่วย 333 ราย	ผู้ป่วย 336 ราย	ผู้ป่วย 132 ราย	ผู้ป่วย 119 ราย	ผู้ป่วย 200 ราย	ผู้ป่วย 217 ราย
เวลาสู่การลุกลาม จำนวนเหตุการณ์ n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
มัธยฐาน^a (95% CI), เดือน (ช่วง)	6.2 (4.9, 6.9)	3.5 (2.9, 4.2)	7.0 (6.2, 8.8)	5.6 (3.4, 6.3)	4.9 (4.2, 6.3)	2.9 (2.8, 3.5)
Hazard ratio^b (95% CI)	0.55 (0.44, 0.69)		0.55 (0.38, 0.81)		0.54 (0.41, 0.72)	

	ผู้ป่วยทั้งหมด		เคยได้รับการรักษามาก่อน 1 ไลน์ (line)		เคยได้รับการรักษามาก่อน > 1 ไลน์ (line)	
	VELCADE	Dex	VELCADE	Dex	VELCADE	Dex
ตัววัดหลักของประสิทธิภาพ	ผู้ป่วย 333 ราย	ผู้ป่วย 336 ราย	ผู้ป่วย 132 ราย	ผู้ป่วย 119 ราย	ผู้ป่วย 200 ราย	ผู้ป่วย 217 ราย
p-value ^c	< 0.0001		0.0019		< 0.0001	
การรอดชีวิตโดยรวม เหตุการณ์ (การเสียชีวิต) n (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.57 (0.40, 0.81)		0.39 (0.19, 0.81)		0.65 (0.43, 0.97)	
p-value ^{c,d}	< 0.05		< 0.05		< 0.05	
อัตราการตอบสนอง จำนวนประชากร ^e n = 627	n = 315	n = 312	n = 128	n = 110	n = 187	n = 202
CR ^f n (%) (ตอบสนองสมบูรณ์)	20 (6)	2 (< 1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR ^f n (%) (ตอบสนองบางส่วน)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
nCR ^{f,g} n (%) (ตอบสนองเกือบสมบูรณ์)	21 (7)	3 (< 1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (< 1)
CR + PR ^f n (%) (ตอบสนองสมบูรณ์และตอบสนองบางส่วน)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
p-value ^h	< 0.0001		0.0035		< 0.0001	
มาตรฐานของระยะเวลาตอบสนอง						
CR ^f (เดือน) (ตอบสนองสมบูรณ์)	9.9	NE ⁱ	9.9	NE	6.3	NA ^j
nCR ^f (เดือน) (ตอบสนองเกือบสมบูรณ์)	11.5	9.2	NE	NE	11.5	9.2

	ผู้ป่วยทั้งหมด		เคยได้รับการรักษามาก่อน 1 ไลน์ (line)		เคยได้รับการรักษามาก่อน > 1 ไลน์ (line)	
	VELCADE	Dex	VELCADE	Dex	VELCADE	Dex
ตัววัดหลักของประสิทธิภาพ	ผู้ป่วย 333 ราย	ผู้ป่วย 336 ราย	ผู้ป่วย 132 ราย	ผู้ป่วย 119 ราย	ผู้ป่วย 200 ราย	ผู้ป่วย 217 ราย
CR + PR ^f (เดือน) (ตอบสนองสมบูรณ์และตอบสนองบางส่วน)	8.0	5.6	8.1	6.2	7.8	4.1

^a การประมาณด้วย Kaplan-Meier

^b Hazard ratio วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Cox proportional-hazard model โดยใช้การรักษาเป็นตัวแปรอิสระตัวเดียว hazard ratio ที่ <1 บ่งชี้ว่าการรักษาด้วยเวลเซดดีกว่า

^c p-value คำนวณจาก stratified log-rank test ซึ่งทำการปรับการวิเคราะห์โดยตัวแปรที่ได้ทำการ stratified ที่กระบวนการสุ่ม

^d ไม่สามารถให้ค่า p-value ที่เที่ยงตรงได้ (precise p-value)

^e จำนวนประชากรที่มีการตอบสนอง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคที่สามารถตรวจวัดได้ขณะเริ่มการรักษาและได้รับอย่างน้อย 1 ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา

^f เกณฑ์ของ EBMT คือ nCR ต้องตรงกับเกณฑ์ของ EBMT ทั้งหมดสำหรับ CR แต่มีผล IF เป็นบวก ภายใต้เกณฑ์ของ EBMT nCR อยู่ในกลุ่มของ PR

^g มีผู้ป่วยจำนวน 2 ราย ไม่ทราบผล IF

^h p-value สำหรับอัตราการตอบสนอง (CR + PR) จาก Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test โดยปรับสำหรับ stratification factors

ⁱ ไม่สามารถประมาณค่าได้

^j ไม่สามารถใช้ได้ ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มนี้

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา ในโรค มัลติไมเอล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ เปรียบเทียบระหว่างการให้เวลเซดเข้าหลอดเลือดดำกับการให้เข้าใต้ผิวหนัง

การศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม แบบเปิดเผยชื่อยา เพื่อพิสูจน์ถึงความไม่ด้อยกว่า (MMY-3021) เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้เวลเซดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) เปรียบเทียบกับการให้เข้าหลอดเลือดดำ (IV) การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติไมเอล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ชนิดกลับเป็นซ้ำจำนวน 222 ราย ซึ่งถูกสุ่มในอัตราส่วน 2:1 ให้ได้เวลเซดขนาด 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เข้าใต้ผิวหนังหรือเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 8 รอบการรักษา ผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างเหมาะสม (น้อยกว่าการตอบสนองสมบูรณ์ (CR)) จากการรักษาด้วยเวลเซดเพียงชนิดเดียวเป็นเวลา 4 รอบการรักษา จะได้รับอนุญาตให้ใช้เดกซามิทาโซนขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันรวมด้วย ในวันที่ได้รับยาและวันถัดมาอีกหนึ่งวัน ผู้ป่วยที่มีภาวะประสาทส่วนปลายผิดปกติ \geq ระดับ 2 ขึ้นไปหรือมีจำนวนเกล็ดเลือด < 50,000 ต่อไมโครลิตรขณะเริ่มการรักษาจะถูกคัดออกจากการศึกษา มีผู้ป่วยทั้งหมด 218 รายที่ได้รับการประเมินการตอบสนอง

การแบ่งลักษณะเฉพาะย่อยของผู้ป่วยทำโดยใช้ชนิดของการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อน (1 ชนิดเปรียบเทียบกับมากกว่า 1 ชนิดของการรักษา) และระยะของโรคตามระบบการจำแนกโรคนานาชาติ (international staging system (ISS)) (ใช้ค่า beta₂-microglobulin ร่วมกับระดับอัลบูมิน แยกเป็นระยะ I, II หรือ III)

ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยและโรคขณะเริ่มการรักษาได้สรุปไว้ในตารางที่ 20

ตารางที่ 20: สรุปลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยและโรคขณะเริ่มการรักษาในการศึกษาระยะที่ 3 ของการให้เวลเซดเข้าหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับการให้เข้าใต้ผิวหนัง (MMY-3021)

ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	IV	SC
-----------------------	----	----

	ผู้ป่วย 74 ราย	ผู้ป่วย 148 ราย
มัธยฐานของอายุเป็นปี (ช่วง)	64.5 (38,86)	64.5 (42,88)
เพศ ชาย/หญิง	64%/36%	50%/50%
เชื้อชาติ คอเคเชีย/เอเชีย	96%/4%	97%/3%
ระดับสมรรถภาพคาร์นอฟสกี (Karnofsky Performance Status) ≤ 70	16%	22%
ลักษณะเฉพาะของโรค		
ชนิดของ myeloma (%) IgG/IgA/Light chain	72%/19%/8%	65%/26%/8%
ISS staging ^a I/II/III (%)	27/41/32	27/41/32
มัธยฐาน β_2 -microglobulin (มิลลิกรัมต่อลิตร)	4.25	4.20
มัธยฐาน อัลบูมิน (กรัมต่อลิตร)	3.60	3.55
Creatinine clearance ≤ 30 มิลลิลิตรต่อนาที [n (%)]	2 (3%)	5 (3%)
มัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยว่าเป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโกลมา (multiple myeloma) (ปี)	2.93	2.68
จำนวน ไลน์ (line) ของการรักษาก่อนหน้านี้		
1 ไลน์ (line) ก่อนหน้า	65%	62%
> 1 ไลน์ (line) ก่อนหน้า	35%	38%

^a ISS Staging ถูกพิจารณาจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยขณะเริ่มการรักษาจากห้องปฏิบัติการกลาง

การศึกษานี้บรรลุจุดประสงค์ปฐมภูมิในการพิสูจน์ถึงความไม่ด้อยกว่าของอัตราการตอบสนอง (CR + PR) หลังจากให้แวลเซดเพียงชนิดเดียวทั้งการให้เข้าใต้ผิวหนังและให้เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 รอบการรักษานั้นคือเท่ากับ 42% ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ จุดยุติทุติยภูมิด้านประสิทธิภาพที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองและที่เกี่ยวข้องกับเวลาที่นำไปสู่เหตุการณ์ให้ผลตรงกันสำหรับการให้ยาเข้าใต้ผิวหนังและให้เข้าหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 21)

ตารางที่ 21: สรุปการวิเคราะห์ด้านประสิทธิภาพสำหรับการให้แวลเซดเข้าใต้ผิวหนังเทียบกับ การให้ทางหลอดเลือดดำ (MMY-3021)

	IV VELCADE	SC VELCADE
ประชากรที่ตอบสนองและสามารถประเมินได้ ^a	ผู้ป่วย 73 ราย	ผู้ป่วย 145 ราย
อัตราการตอบสนองที่ 4 รอบการรักษา		

การตอบสนองโดยรวม (CR+PR) n (%)	31 (42)	61 (42)
p-value ^b	0.00201	
CR n (%) (การตอบสนองสมบูรณ์)	6(8)	9(6)
PR n (%) (การตอบสนองบางส่วน)	25(34)	52(36)
nCR n (%) (ตอบสนองเกือบสมบูรณ์)	4(5)	9(6)
อัตราการตอบสนองที่ 8 รอบการรักษา		
การตอบสนองโดยรวม (CR+PR) n (%)	38(52)	76(52)
p-value ^b	0.0001	
CR n (%) (การตอบสนองสมบูรณ์)	9 (12)	15 (10)
PR n (%) (การตอบสนองบางส่วน)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%) (ตอบสนองเกือบสมบูรณ์)	7 (10)	14 (10)
ประชากร Intent to Treat ^c	n = 74	n = 148
มัธยฐานของระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค (เดือน)	9.4	10.4
(95% CI)	(7.6,10.6)	(8.5,11.7)
Hazard ratio (95% CI) ^d	0.839 (0.564,1.249)	
p-value ^b	0.38657	
ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (เดือน)	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7,9.8)	(8.1,10.8)
Hazard ratio (95% CI) ^d	0.824 (0.574,1.183)	
p-value ^b	0.295	
อัตราการรอดชีวิตโดยรวมในเวลา 1 ปี (%) ^f	76.7	72.6
(95% CI)	(64.1,85.4)	(63.1,80.0)

^a ผู้ป่วยทั้งหมดที่ถูกสุ่มจะได้รับยาในการศึกษาอย่างน้อย 1 ครั้งและมีโรคที่ตรวจวัดได้ ขณะเข้าร่วมโครงการ

^b ค่า p-value เป็นค่าสำหรับสมมติฐานของความไม่ด้อยกว่าซึ่งกลุ่มที่ได้รับยาเข้าได้ผิวหนังจะยังมีอัตราการตอบสนองคงอยู่อย่างน้อย 60% ของอัตราการตอบสนองในกลุ่มที่ได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำ

^c ผู้ป่วยจำนวน 222 รายเข้าร่วมในการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 221 รายได้รับการรักษาด้วยแวลเซด

^d การประเมิน hazards ratio จะขึ้นอยู่กับ Cox model ที่ปรับสำหรับ ลักษณะเฉพาะย่อยของผู้ป่วยได้แก่ ISS staging และจำนวนของชนิดของการรักษาที่ได้รับมาก่อน

^e การทดสอบ Log rank จะปรับสำหรับ ลักษณะเฉพาะย่อยของผู้ป่วยได้แก่ ISS staging และจำนวนของชนิดของการรักษาที่ได้รับมาก่อน

^f มัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตามผลเท่ากับ 11.8 เดือน

ตารางที่ 22 นำเสนอผลสรุปแบบตารางไขว้ (cross-tabulation summary) ของการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีที่สุดตามขั้นตอนวิธี หลังจาก 4 รอบการรักษาเปรียบเทียบกับผลหลังจาก 8 รอบการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเดกซาเมทาโซน ผู้ป่วยจำนวน 82 รายในกลุ่มที่ได้รับยาเข้าใต้ผิวหนังและผู้ป่วยจำนวน 39 รายในกลุ่มที่ได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำได้รับเดกซาเมทาโซนหลังจากจบ 4 รอบการรักษา

เดกซาเมทาโซนมีผลทำให้การตอบสนองที่ดีขึ้นคล้ายคลึงกันในทั้งสองกลุ่ม

- 30% (SC) และ 30% (IV) ของผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองหลังจบ 4 รอบการรักษาจะมีการตอบสนองในเวลาต่อมา
- 13% (SC) และ 13% (IV) ของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองบางส่วน (PR) หลังจบ 4 รอบการรักษาจะมีการตอบสนองสมบูรณ์ (CR) ในเวลาต่อมา

ตารางที่ 22: ผลสรุปแบบตารางไขว้ (cross-tabulation summary) ของการตอบสนองที่ดีที่สุดหลังจาก 4 รอบการรักษาเทียบกับ 8 รอบการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเดกซาเมทาโซน

กลุ่มการรักษา	การตอบสนองที่ดีที่สุดหลังจาก 8 รอบการรักษา (ผู้ป่วย 121 ราย)			
	ทั้งหมด	กลุ่ม, n (%)		
การตอบสนองที่ดีที่สุด ณ รอบการรักษาที่ 4 (Cycle 4 Best Response) ^a	จำนวน (%)	CR	PR	Non-responder
การให้ยาทางหลอดเลือดดำ (IV)	39 (32)	3 (8)	20 (51)	16 (41)
CR (การตอบสนองสมบูรณ์)	1 (1)	1 (100)	0	0
PR (การตอบสนองบางส่วน)	15 (12)	2 (13)	13 (87)	0
Non-responder (ไม่ตอบสนอง)	23 (19)	0	7 (30)	16 (70)
การให้ยาเข้าใต้ผิวหนัง (SC)	82 (68)	8 (10)	41 (50)	33 (40)
CR (การตอบสนองสมบูรณ์)	4 (3)	4 (100)	0	0
PR (การตอบสนองบางส่วน)	31 (26)	4 (13)	27 (87)	0
Non-responder (ไม่ตอบสนอง)	47 (39)	0	14 (30)	33 (70)

^a ประเมินการตอบสนองโดยขั้นตอนวิธีคอมพิวเตอร์ที่ได้รับการตรวจสอบ (validated computer algorithm) ซึ่ง ขั้นตอนวิธี นี้ได้รวมการประเมินที่สอดคล้องกันของข้อมูลทั้งหมดที่ต้องการใช้สำหรับการตอบสนองโดย modified EBMT criteria

เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานก่อนหน้านี้พบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) หลังจากได้ยาครบ 8 รอบการรักษา (52% ในทั้งสองกลุ่มการรักษา) และระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค (มัธยฐานที่ 10.4 เดือน และ 9.4 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำ และกลุ่มที่ได้รับยาเข้าใต้ผิวหนังตามลำดับ) รวมถึงผลของการเพิ่มการให้เดกซาเมทาโซนตั้งแต่รอบการรักษาที่ 5 เป็นต้นไป ผลลัพธ์ที่ได้จะสูงกว่าที่พบในการศึกษาก่อนหน้าซึ่งจะได้รับแวลเซดเพียงชนิดเดียวเข้าหลอดเลือดดำ (ORR 38% และมัธยฐานของ TTP ที่ 6.2 เดือนสำหรับกลุ่มที่ได้รับแวลเซด) พบว่าระยะเวลาสู่การลุกลามของโรคและอัตราการตอบสนองโดยรวมก็สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่ได้รับการรักษาก่อนหน้านี้มาเพียง 1 ชนิด (ORR 43% และมัธยฐานของ TTP ที่ 7.0 เดือน) (ตารางที่ 19)

การรักษาด้วยแวลเซดซ้ำในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่กลับเป็นซ้ำ

การศึกษา MMY-2036 (RETRIEVE) เป็นการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา ทำในสหสถาบันที่ออกแบบมาเพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยแวลเขตซ้ำในผู้ป่วย 130 รายที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่กลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยเคยทนต่อยาแวลเขตได้เมื่อให้เป็นยาขนานเดียว ขนาด 1.0 หรือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรหรือใช้ร่วมกับยาอื่น มีการตอบสนองระดับ CR หรือ PR หลังจบการรักษาด้วยแวลเขตแล้วต่อมาเกิดกลับเป็นซ้ำ

เมื่อประเมินโดยเกณฑ์ EBMT จุดยุติปฐมภูมิของการตอบสนองที่ดีที่สุดพบใน 40% ของผู้ป่วยที่เคยมีการตอบสนองระดับ PR หรือดีกว่าและรวมทั้ง 1% ของผู้ป่วยที่เคยมีการตอบสนองระดับ CR ในผู้ป่วย 40% นี้ (จำนวน 50 ราย) ซึ่งมีการตอบสนองระดับ PR หรือดีกว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค (time to progression, TTP) คือ 8.4 เดือน (อยู่ในช่วง 3.3 ถึง 20.7 เดือน) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการตอบสนองของผู้ป่วยเหล่านี้คือ 6.5 เดือน (อยู่ในช่วง 0.6 ถึง 19.3 เดือน)

การรักษาด้วยแวลเขตร่วมกับ Pegylated Liposomal Doxorubicin

การศึกษาระยะที่ 3 แบบสหสถาบัน เปิดเผยชื่อยา กลุ่มคู่ขนาน แบบสุ่ม (DOXIL-MMY-3001) ทำในผู้ป่วย 646 รายโดยเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของแวลเขตที่ใช้ร่วมกับ pegylated liposomal doxorubicin เทียบกับแวลเขตขนานเดียวๆ ในโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่เคยได้รับการรักษามาแล้วอย่างน้อย 1 ครั้งและไม่มีการลุกลามของโรคขณะที่ได้รับการรักษาที่มี แอนทราไซคลิน (anthracycline) ร่วมกับ จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิภาพคือ TTP และจุดยุติทุติยภูมิด้านประสิทธิภาพคือ OS และ ORR (CR+PR) โดยใช้เกณฑ์ กลุ่มโลหิตและปลูกถ่ายไขกระดูกแห่งยุโรป (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT))

จุดยุติปฐมภูมิของระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค (TTP) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแวลเขตร่วมกับ pegylated liposomal doxorubicin การวิเคราะห์เบื้องต้นตามที่กำหนดไว้ในโครงร่างการวิจัย (โดยกำหนด 249 เหตุการณ์การลุกลามของโรค) จะใช้เป็นจุดให้หยุดการศึกษาเร็วกว่าที่กำหนดในด้านประสิทธิภาพ การวิเคราะห์เบื้องต้นนี้แสดงให้เห็นถึงการลดความเสี่ยงของ TTP ลงได้ 45% (95% CI; 29-57%), $p < 0.0001$ ค่ามัธยฐานของ TTP เป็น 6.5 เดือนสำหรับผู้ป่วยที่ใช้แวลเขตขนานเดียวๆเปรียบเทียบกับ 9.3 เดือนสำหรับผู้ป่วยที่ใช้แวลเขตร่วมกับ pegylated liposomal doxorubicin แม้ผลการศึกษานี้จะยังไม่สิ้นสุดแต่ก็นำมาซึ่งผลการวิเคราะห์สุดท้ายตามที่กำหนดในโครงร่างการวิจัย

การรักษาด้วยแวลเขตร่วมกับ เดกซามิทาโซน (Dexamethasone)

การศึกษา MMY-2045 เป็นการศึกษาระยะที่ 2 แบบสุ่มและเปิดเผยชื่อยาเพื่อประเมินการใช้แวลเขตร่วมกับ เดกซามิทาโซน (dexamethasone) (Vc+Dex) ตามด้วย Vc+Dex หรือ Vc+Dex ร่วมกับ ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) (VDC) หรือ ลินาลิโดไมด์ (lenalidomide) (VDL) ผู้ป่วย 163 รายที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่กลับเป็นซ้ำ/มีการลุกลามของโรคหรือต้องต่อ การรักษาได้เข้าร่วมในการศึกษา จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิภาพคือ ORR จุดยุติทุติยภูมิคือการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตหลังการรักษาด้วย Vc+Dex 4 รอบการรักษา เวลาในการตอบสนอง TTP ระยะเวลาในการตอบสนอง PFS การรอดชีวิตใน 1 ปีและ OS

ผลด้านประสิทธิภาพหลักในผู้ป่วย 144 รายที่ได้รับแวลเขตร่วมกับ เดกซามิทาโซน (dexamethasone) ได้แสดงไว้ในตารางที่ 23 ผลการศึกษาแสดงถึงประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่ควบคุมอย่างดี ที่ใช้แวลเขตเดี่ยวๆ (APEX) และผลในเชิงบวกของการใช้ Vc+Dex ต่ออัตราการตอบสนอง TTP เวลาที่ตอบสนองครั้งแรก PFS และอัตราการรอดชีวิตใน 1 ปี ผลการศึกษานี้ยังสอดคล้องกับการศึกษา MMY-2021 ซึ่งพบการตอบสนองดีขึ้นเมื่อให้ เดกซามิทาโซน (dexamethasone) เสริมกับแวลเขตในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ภายหลัง 4 รอบการรักษา

ตารางที่ 23: ผลด้านประสิทธิภาพที่สำคัญของการใช้แวลเขตร่วมกับ เดกซามิทาโซน (dexamethasone) (การศึกษา MMY-2045)

Vc+Dex (ผู้ป่วย 144 ราย)	
ระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค (Time to Progression)	<u>ผู้ป่วย 144 ราย</u>
จำนวนเหตุการณ์ (%)	72 (50.0)
มัธยฐาน หน่วยเป็นวัน [เดือน] ^a	366.0 [12.0]
การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (Progression-free Survival)	<u>ผู้ป่วย 144 ราย</u>
จำนวนเหตุการณ์ (%)	85 (59.0)
มัธยฐาน หน่วยเป็นวัน [เดือน] ^a	311.0 [10.2]
อัตราการตอบสนองโดยรวม; จำนวน (%)	<u>ผู้ป่วย 144 ราย</u>
Total (CR+VGPR+PR)	101 (70.1)
CR	13 (9)
VGPR	48 (33.3)
PR	40 (27.8)
ระยะเวลาในการตอบสนองครั้งแรก (Time to first response)	<u>ผู้ป่วย 144 ราย</u>
มัธยฐาน หน่วยเป็นวัน [เดือน] ^a	43.0 [1.4]
ระยะเวลาของการตอบสนองโดยรวม	<u>N=101</u>
จำนวนเหตุการณ์ (%)	55 (54.5)
มัธยฐาน หน่วยเป็นวัน [เดือน] ^a	345.0 [11.3]
การรอดชีวิตโดยรวม	<u>ผู้ป่วย 144 ราย</u>
จำนวนผู้เสียชีวิต (%)	49 (34.0)
ค่าประมาณการรอดชีวิตใน 1 ปี (95% CI)	80% (73%, 87%)

CR=ตอบสนองสมบูรณ์ (complete response); HR=hazard ratio; No.=จำนวน (number); PR=ตอบสนองบางส่วน (partial response); Vc=เวลซัด (VELCADE); VGPR=ตอบสนองบางส่วนดีมาก (very good partial response)

^a เดือน=วัน/30.4375

^b มัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวมที่ยังไม่บรรลุนั้น เวลาที่ตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์สุดท้ายในการศึกษา (30 กันยายน 2011)

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) มาก่อน

การศึกษาทางคลินิกแบบดำเนินไปข้างหน้า ระยะที่ 3 ทำในหลายประเทศ แบบสุ่ม (1:1) และเปิดเผย ชื่อยา [MMY-3002 (VISTA)] ในผู้ป่วยจำนวน 682 ราย เพื่อประเมินว่าเมื่อให้แวลเซด (1.3 มิลลิกรัมต่อ ตารางเมตร) ร่วมกับ เมลฟาแลน (melphalan) (9 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) และ เพรดนิโซน (prednisone) (60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) สามารถช่วยยืดระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค (time to progression, TTP) เมื่อเปรียบเทียบกับ เมลฟาแลน (melphalan) (9 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) และ เพรดนิโซน (prednisone) (60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาโรคมัลติเพิล มัยอีโกลมา (multiple myeloma) มาก่อน การศึกษานี้จะรวมเอาผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นตัวแทนของการเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดไว้ด้วย การให้การรักษาสูงที่สุด 9 รอบการรักษา (ประมาณ 54 สัปดาห์) และ การศึกษาจะหยุดก่อนกำหนดเมื่อโรคลุกลามหรือเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถยอมรับได้ ข้อมูลพื้นฐาน และลักษณะของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 24

ตารางที่ 24: สรุปลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยและโรคขณะเริ่มการรักษาในการศึกษา VISTA

ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	VMP ผู้ป่วย 344 ราย	MP ผู้ป่วย 338 ราย
มัธยฐานของอายุเป็นปี (ช่วง)	71.0 (57, 90)	71.0 (48, 91)
เพศ ชาย/หญิง	51%/49%	49%/51%
เชื้อชาติ คอเคเชีย/เอเชีย/นิโกร/อื่นๆ	88%/10%/1%/1%	87%/11%/2%/0%
ระดับสมรรถภาพคาร์เนอฟสกี (Karnofsky performance status score) \leq 70	35%	33%
ฮีโมโกลบิน < 100 กรัมต่อลิตร	37%	36%
จำนวนเกล็ดเลือด < 75×10^9 ต่อลิตร	< 1%	1%
ลักษณะของโรค		
ประเภทของ myeloma (%) IgG/IgA/Light chain	64%/24%/8%	62%/26%/8%
มัธยฐานของ β_2 -microglobulin (มิลลิกรัมต่อลิตร)	4.2	4.3
มัธยฐานของ albumin (กรัมต่อลิตร)	33.0	33.0
Creatinine clearance \leq 30 มิลลิลิตรต่อนาที [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

เมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษาเบื้องต้นที่กำหนดไว้แล้วพบว่า บรรลุตามวัตถุประสงค์ปฐมภูมิที่ตั้งไว้คือ ระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค และผู้ป่วยกลุ่ม MP จะได้รับการเสนอการรักษาด้วย VcMP มัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผลอยู่ที่ 16.3 เดือน การวิเคราะห์ครั้งสุดท้ายของการรอดชีวิตทำที่มัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผลที่ 60.1 เดือน พบประโยชน์ของการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย VcMP (ค่า HR = 0.695 และค่า p = 0.00043) แม้ว่าการรักษาต่อมาจะรวมเอาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแวลเซดด้วย มัธยฐานของการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MP อยู่ที่ประมาณ 43.1 เดือน และมัธยฐานของการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย VcMP อยู่ที่ประมาณ 56.4 เดือน ผลด้านประสิทธิภาพได้แสดงอยู่ในตารางที่ 25

ตารางที่ 25: สรุปการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการศึกษา VISTA

จุดยุดด้านประสิทธิภาพ	VMP ผู้ป่วย 344 ราย	MP ผู้ป่วย 338 ราย
ระยะเวลาสู่การลุกลาม จำนวนเหตุการณ์ n (%)	101 (29)	152 (45)
มัธยฐาน ^a (95% CI)	20.7 เดือน (17.6, 24.7)	15.0 เดือน (14.1, 17.9)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.54 (0.42, 0.70)	
p-value ^c	0.000002	
การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค จำนวนเหตุการณ์ n (%)	135 (39)	190 (56)
มัธยฐาน ^a (95% CI)	18.3 เดือน (16.6, 21.7)	14.0 เดือน (11.1, 15.0)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	
p-value ^c	0.00001	
การรอดชีวิตโดยรวม ^h จำนวนเหตุการณ์ (เสียชีวิต) n (%)	176 (51.2)	211 (62.4)
มัธยฐาน ^a (95% CI)	56.4 เดือน (52.8, 60.9)	43.1 เดือน (35.3, 48.3)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.659 (0.567, 0.852)	
p-value ^c	0.00043	
อัตราการตอบสนอง จำนวนประชากร ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%) (ตอบสนองสมบูรณ์)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%) (ตอบสนองบางส่วน)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%) (ตอบสนองเกือบสมบูรณ์)	5 (1)	0

จุดยติด้านประสิทธิภาพ	VMP ผู้ป่วย 344 ราย	MP ผู้ป่วย 338 ราย
CR + PR ^f n (%) (ตอบสนองสมบูรณ์และตอบสนองบางส่วน)	238 (71)	115 (35)
p-value ^d	< 10 ⁻¹⁰	
การลดของ M-protein ในซีรัม จำนวนประชากร ^g n = 667	n = 336	n = 331
>= 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
ระยะเวลาสู่การตอบสนองครั้งแรกแบบCR + PR		
มัธยฐาน	1.4 เดือน	4.2 เดือน
มัธยฐาน^aของระยะเวลาในการตอบสนอง		
CR ^f (ตอบสนองสมบูรณ์)	24.0 เดือน	12.8 เดือน
CR + PR ^f (ตอบสนองสมบูรณ์และตอบสนองบางส่วน)	19.9 เดือน	13.1 เดือน
ระยะเวลาจนถึงการรักษาครั้งแรกที่ถดถอย จำนวนเหตุการณ์ n (%)		
มัธยฐาน ^a (95% CI)	27.0 เดือน (24.7, 31.1)	19.2 เดือน (17.0, 21.0)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.557 (0.462, 0.671)	
p-value ^c	< 0.000001	

หมายเหตุ ผลทั้งหมดจะขึ้นอยู่กับการศึกษาวิเคราะห์ซึ่งทำที่มัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผลที่ 16.3 เดือน ยกเว้นการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมซึ่งจะทำที่มัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผลที่ 60.1 เดือน

^a การประมาณด้วย Kaplan-Meier

^b ค่าการประเมิน Hazard ratio ขึ้นอยู่กับ Cox proportional-hazard model ที่ปรับสำหรับ stratification factors: beta₂-microglobulin, albumin และ region ค่า hazard ratio < 1 บ่งชี้ถึงประโยชน์ของ VMP

^c Nominal p-value ขึ้นอยู่กับ stratified log-rank test ที่ปรับสำหรับ stratification factors: beta₂-microglobulin, albumin และ region

^d p-value ของ Response Rate (CR + PR) จาก the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test ที่ปรับสำหรับ the stratification factors

^e Response population รวมผู้ป่วยที่มีโรคที่สามารถวัดได้ขณะเริ่มการรักษา

^f EBMT criteria

^g ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดที่มี secretory disease

^h Survival update ได้จากการทำที่มัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผลที่ 60.1 เดือน

NE หมายถึง ไม่สามารถประมาณได้

ผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและสามารถเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cell) ของตนเอง

การวิเคราะห์ข้อมูลแบบผสมผสานของ 3 การศึกษาระยะที่ 3 (MMY-3003, IFM-2005-01, MMY-3010) แสดงถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของเวลเชดเมื่อใช้ในระยะเวลาเริ่มต้นก่อนการปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิด (Stem cell) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน การศึกษาเหล่านี้มีการออกแบบเหมือนกัน (แบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา สหสถาบัน) มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา 1572 ราย (ชายและหญิงอายุไม่เกิน 65 ปีที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน [Durie-Salmon ชั้นที่ II หรือ III] และ ECOG PS 0 ถึง 2/3) ผู้ป่วยได้รับยาสูตรเริ่มต้นที่มีเวลเชด (787 ราย) หรือยาสูตรเริ่มต้นที่ไม่มีเวลเชด (785 ราย) การศึกษาเหล่านี้ประเมินเวลเชดเมื่อใช้ร่วมกับ 1) dexamethasone และ adriamycin (MMY-3003) 2) ทาลิโดไมด์ (thalidomide) และเดกซามิธาโซน (dexamethasone) (MMY-3010) หรือ 3) dexamethasone เดี่ยวๆ (IFM-2005-01) ยาสูตรเริ่มต้นที่มีเวลเชดจะถูกเปรียบเทียบกับยาสูตรอื่น ได้แก่ วินคริสทีน (vincristine) เอเดรียมัยซิน (adriamycin) และเดกซามิธาโซน (dexamethasone) หรือทาลิโดไมด์ (thalidomide) และเดกซามิธาโซน (dexamethasone)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาที่มีเวลเชด มี PFS และ TTP ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาที่ไม่มีเวลเชด นอกจากนี้ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาที่มีเวลเชดมีอัตราการตอบสนองหลังปลูกถ่ายและหลังช่วงเริ่มต้นของการใช้ยาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาที่ไม่มีเวลเชดร่วมด้วย

ผลด้านประสิทธิภาพจากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบผสมผสานของการศึกษา MMY-3003, IFM-2005-01, MMY-3010 ได้สรุปไว้ในตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 26: สรุปประสิทธิภาพแบบผสมผสานของการรักษาในระยะเริ่มต้นด้วยยาสูตรที่มีเวลเชดในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและสามารถเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Stem cell) ของตนเอง

จุดยุติด้านประสิทธิภาพ	Vc-containing induction therapy ผู้ป่วย 787 ราย	Non-Vc-containing induction therapy ผู้ป่วย 785 ราย
การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค		
จำนวนผู้ป่วยที่ประเมิน	787	785
เหตุการณ์ ^a n (%)	388 (49.3)	453 (57.7)
มัธยฐาน (เดือน) ^a (95% CI)	35.9 (32.8, 39.2)	28.6 (26.4, 31.7)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.75 (0.65, 0.85)	
p-value ^c	< 0.0001	
อัตราการตอบสนอง (หลังปลูกถ่าย)		
จำนวนผู้ป่วยที่ประเมิน	775	772
CR n (%)	199 (26)	106 (14)
nCR n (%)	99 (13)	76 (10)

จุดยุติด้านประสิทธิภาพ	Vc-containing induction therapy ผู้ป่วย 787 ราย	Non-Vc- containing induction therapy ผู้ป่วย 785 ราย
CR + nCR n (%)	298 (38)	182 (24)
Odds ratio ^d (95% CI)	2.05 (1.64, 2.56)	
p-value ^e	<0.0001	
VGPR n (%)	165 (21)	133 (17)
PR n (%)	152 (20)	211(27)
อัตราการตอบสนองโดยรวม (CR+nCR+VGPR+PR) n(%)	615(79)	526(68)
Odds ratio ^d (95% CI)	1.81 (1.43, 2.27)	
p-value ^e	<0.0001	
อัตราการตอบสนอง (หลังระยะเริ่มต้นของการ รักษา)		
จำนวนผู้ป่วยที่ประเมิน	775	772
CR n (%)	105(14)	32 (4)
nCR n (%)	70 (9)	31 (4)
CR + nCR n (%)	175 (23)	63 (8)
Odds ratio ^d (95% CI)	3.45 (2.52, 4.72)	
p-value ^e	<0.0001	
VGPR n (%)	187 (24)	76(10)
PR n (%)	284 (37)	341(44)
อัตราการตอบสนองโดยรวม (CR+nCR+VGPR+PR) n(%)	646(83)	480(62)
Odds ratio ^d (95% CI)	3.05 (2.40, 3.87)	
p-value ^e	<0.0001	

จุดยุติด้านประสิทธิภาพ	Vc-containing induction therapy ผู้ป่วย 787 ราย	Non-Vc-containing induction therapy ผู้ป่วย 785 ราย
ระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค		
จำนวนผู้ป่วยที่ประเมิน	787	785
เหตุการณ์ ^a n (%)	368 (46.8)	428 (54.5)
มัธยฐาน (เดือน) ^a (95% CI)	37.5 (35.3, 39.9)	31.3 (28.2, 33.4)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.76 (0.66, 0.88)	
p-value ^c	0.0001	
การรอดชีวิตโดยรวม		
จำนวนผู้ป่วยที่ประเมิน	787	785
เหตุการณ์ ^a (เสียชีวิต) n (%)	175 (22.2)	207 (26.4)
อัตราการรอดชีวิตใน 3 ปี ^a (%) (95% CI)	79.7(76.4, 82.5)	74.4(70.9, 77.5)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.81 (0.66, 0.99)	
p-value ^c	0.0402	

หมายเหตุ: มัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผลที่ 37 เดือน

CI=ช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval); CR=ตอบสนองสมบูรณ์ (complete response); nCR=ตอบสนองเกือบสมบูรณ์ (near complete response); VGPR=ตอบสนองบางส่วนดีมาก (very good partial response); PR=ตอบสนองบางส่วน (partial response). หมายเหตุ: VGPR จะไม่รายงานเป็นการตอบสนองในการศึกษา MMY-3010.

^a ได้จาก Kaplan-Meier product limit estimates.

^b Hazard ratio estimate ได้จาก Cox model stratified by study ค่า hazard ratio ที่น้อยกว่า 1 แสดงว่าการรักษาเริ่มต้นที่มีแวลเขตดีกว่า

^cLog-rank test stratified by study.

^d Cochran-Mantel-Haenszel estimate stratified by study ค่า odds ratio ที่มากกว่า 1 แสดงว่าการรักษาเริ่มต้นที่มีแวลเขตดีกว่า

^e P-value จาก the Cochran Mantel-Haenszel chi-squared test.

การศึกษาที่ 4 เป็นการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา ทำในสหสถาบัน (MMY-3006) ในผู้ป่วย 480 ราย (ชายและหญิงอายุ 18 ถึง 65 ปีที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโกลมา (multiple myeloma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน) การศึกษานี้เปรียบเทียบยาสูตรเริ่มต้นที่มีแวลเขตกับยาสูตรที่ประกอบด้วย ทาลิโดไมด์ (thalidomide) และ เดกซามิทาโซน (dexamethasone) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลของการวิเคราะห์แบบผสมผสานที่แสดงให้เห็นว่าอัตรา CR+nCR หลังระยะเริ่มต้นของการรักษาดีขึ้น (31% เทียบกับ 11%; $p < 0.0001$) อัตรา CR+nCR หลังการปลูกถ่ายดีขึ้น (55% เทียบกับ 41%; $p = 0.0025$) และความเสี่ยงต่อการลุกลามของโรคหรือเสียชีวิตลดลง 37% (HR = 0.63 [95%CI: 0.45, 0.88];

p=0.0061) เมื่อใช้ยาสูตรเริ่มต้นที่มีแวลเขตเปรียบเทียบกับยาสูตรที่ไม่มีแวลเขต ข้อมูลความปลอดภัยของยาสูตรที่มีแวลเขตสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของแวลเขตที่ทราบกันอยู่แล้ว

การศึกษาทางคลินิกแบบกลุ่มเดี่ยวระยะที่ 2 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ชนิดกลับเป็นซ้ำ (relapsed mantle cell lymphoma) หลังจากได้รับการรักษามาก่อนหน้า

มีการประเมินข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแวลเขต ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ที่กลับเป็นซ้ำหรือต้องต่อการรักษาในการศึกษาแบบกลุ่มเดี่ยว เปิดเผยข้อยา ทำในสหสถาบัน [M34103-053 (PINNACLE)] ในผู้ป่วยจำนวน 155 รายที่มีการลุกลามของโรค (progressive disease) ซึ่งได้รับยารักษามาก่อนอย่างน้อย 1 ชนิด โดยใช้แวลเขตในขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ค่ามัธยฐานของจำนวนรอบการรักษา (cycles) ในผู้ป่วยเท่ากับ 4 รอบ (ช่วงระหว่าง 1-17 รอบ) และเท่ากับ 8 รอบ ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา อัตราการตอบสนองต่อยาแวลเขตแสดงใน ตารางที่ 27

ตารางที่ 27: สรุปผลการรักษาของการศึกษา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 2 (PINNACLE)

^a การวิเคราะห์การตอบสนอง (N = 141)	จำนวน (%)	95% CI
อัตราการตอบสนองโดยรวม (IWRC) (CR + CRu + PR)	47 (33)	(26, 42)
ตอบสนองสมบูรณ์ (CR + CRu)	11 (8)	(4, 14)
CR	9 (6)	(3, 12)
CRu	2(1)	(0, 5)
ตอบสนองบางส่วน (PR)	36 (26)	(19, 34)
การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์	มัธยฐาน	95% CI
Kaplan-Meier ที่ประมาณจากระยะเวลาในการตอบสนอง		
CR + CRu + PR (N = 47)	9.2 เดือน	(4.9, 13.5)
CR + CRu (N = 11)	13.5 เดือน	(13.5, NE)
Kaplan-Meier ที่ประมาณจากระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค (N = 155)	6.2 เดือน	(4.0, 6.9)
**Kaplan-Meier ที่ประมาณจากระยะเวลาของช่วงที่ปลอดการรักษา, CR + CRu (N = 11)	13.8 เดือน	(13.4, NE)
มัธยฐานของเวลาจนถึงการรักษาครั้งถัดไป		
CR + CRu + PR (N = 47)	12.7 เดือน	(9.33, NE)
CR + CRu (N = 11)	19.4 เดือน	(17.8, NE)

^a ขึ้นกับ International Response Workshop Criteria (IRWC)

CRu = ไม่ยืนยันการตอบสนองสมบูรณ์ (Complete Response unconfirmed)

NE = ไม่สามารถประมาณได้ (not estimable) ** วิเคราะห์เพิ่มเติม

จากระยะเวลาในการติดตามผลที่มีมาตรฐานมากกว่า 13 เดือนในผู้ที่รอดชีวิต พบว่ายังไม่ถึงมาตรฐานของการรอดชีวิต และค่า Kaplan Meier ประมาณการรอดชีวิตในเวลา 1 ปี เท่ากับ 69% โดยในกลุ่มที่ตอบสนอง ค่า Kaplan-Meier ประมาณการรอดชีวิตในเวลา 1 ปีเท่ากับ 94% และเท่ากับ 100% ในกลุ่มที่ผลการรักษาถึงระดับ CR หรือ CRu

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

การศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มและเปิดเผยชื่อยา (LYM-3002) ทำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 487 รายที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (ขั้นที่ II, III หรือ IV) เพื่อศึกษาว่าการให้แวลเซดร่วมกับ ริทุซิมแมบ (rituximab) ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) และ เพรดนิโซน (prednisone) (VcR-CAP) จะทำให้มีการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (progression free survival, PFS) มากกว่าการให้ ริทุซิมแมบ (rituximab) ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) วินคริสทีน (vincristine) และ เพรดนิโซน (prednisone) (R-CHOP) หรือไม่ การศึกษาทางคลินิกนี้ใช้การยืนยันผลทางพยาธิวิทยาแบบอิสระและการประเมินการตอบสนองทางรังสีวิทยาแบบอิสระ

ผู้ป่วยในกลุ่ม VcR-CAP ได้รับแวลเซด (1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ให้ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1, 4, 8 และ 11 (ระยะพักยาวันที่ 12 ถึง 21) ริทุซิมแมบ (rituximab) (375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ให้วันที่ 1 ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) (750 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ให้วันที่ 1 ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) (50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ให้วันที่ 1 และ เพรดนิโซน (prednisone) (100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ให้วันที่ 1 ถึง 5 ในรอบการรักษา 21 วัน สำหรับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองครั้งแรกในรอบการรักษาที่ 6 ให้เพิ่มอีก 2 รอบการรักษา

มาตรฐานของอายุของผู้ป่วยคือ 66 ปีเป็นเพศชาย 74% เป็นชาวคอเคเซียน 66% เอเชีย 32% 69% ของผู้ป่วยมี ผลตรวจจากการดูดไขกระดูก (bone marrow aspirate) และ/หรือ ผลตรวจจากการตัดไขกระดูก (bone marrow biopsy) เป็นบวก สำหรับ MCL 35% ของผู้ป่วยมีคะแนน ดัชนีการพยากรณ์โรคสากล (International Prognostic Index (IPI)) เท่ากับ 3 (สูงถึงปานกลาง) และ 74% เป็นโรคในขั้นที่ IV มาตรฐานของจำนวนรอบการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับในทั้ง 2 กลุ่มคือ 6 รอบการรักษา โดยมี 17% ของผู้ป่วยในกลุ่ม R-CHOP และ 14% ของผู้ป่วยในกลุ่ม VcR-CAP ได้รับการรักษาเพิ่มขึ้นอีกไม่เกิน 2 รอบการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้ง 2 กลุ่มได้รับ 6 รอบการรักษาหรือมากกว่า โดยมี 83% ในกลุ่ม R-CHOP และ 84% ในกลุ่ม VcR-CAP

จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิภาพคือ การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรคโดยขึ้นกับการประเมินของ คณะกรรมการประเมินอิสระ (Independent Review Committee (IRC)) จุดยุติทุติยภูมิได้แก่ ระยะเวลาสู่การลุกลามของโรค (time to progression, TTP) ระยะเวลาสู่การรักษา anti-lymphoma ครั้งต่อไป (time to next anti-lymphoma treatment, TNT) ระยะเวลาของช่วงที่ปลอดการรักษา (treatment free interval, TFI) อัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate, ORR) การตอบสนองสมบูรณ์ (complete response, CR/CRu) การรอดชีวิตโดยรวม (overall survival, OS) และ ระยะเวลาในการตอบสนอง เกณฑ์การตอบสนองที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพได้จาก International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma (IWRC)

พบประโยชน์จากการรักษาในกลุ่ม VcR-CAP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้าน PFS, TTP, TNT TFI อัตราการตอบสนองสมบูรณ์โดยรวมและการรอดชีวิตโดยรวม ที่มีมาตรฐานของการติดตามผลนาน 40 เดือน พบจุดยุติปฐมภูมิของ PFS ดีขึ้น 59% (HR=0.63; p<0.001) ในกลุ่ม VcR-CAP (มาตรฐาน 24.7 เดือน) เทียบกับกลุ่ม R-CHOP (มาตรฐาน 14.4 เดือน) มาตรฐานของระยะเวลาของการตอบสนองสมบูรณ์ในกลุ่ม VcR-CAP (42.1 เดือน) มากกว่ากลุ่ม R-CHOP (18 เดือน) เกิน 2 เท่าและระยะเวลาของการตอบสนองโดยรวมในกลุ่ม VcR-CAP นานกว่า 21.4 เดือน จากมาตรฐานการติดตามผลนาน 40 เดือน มาตรฐานของ OS ในกลุ่ม VcR-CAP ดีกว่า (56.3 เดือนในกลุ่ม R-CHOP และไม่ถึงในกลุ่ม VcR-CAP) (HR ประมาณการ=0.80; p=0.173) มีแนวโน้มในการรอดชีวิตโดยรวมนานกว่าในกลุ่ม VcR-CAP อัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปีโดยประมาณคือ 53.9% ในกลุ่ม R-CHOP และ 64.4% ในกลุ่ม VcR-CAP

ทำการวิเคราะห์สุดท้ายสำหรับ OS หลังจากมัธยฐานของการติดตามผลนาน 82 เดือน มัธยฐานของ OS ในกลุ่ม VR-CAP เท่ากับ 90.7 เดือน ซึ่งนานกว่า OS ในกลุ่ม R-CHOP เกือบ 3 ปี มัธยฐานของ OS ในกลุ่ม R-CHOP เท่ากับ 55.7 เดือน (HR=0.66; p=0.001)

ผลด้านประสิทธิภาพแสดงไว้ในตารางที่ 28

ตารางที่ 28: สรุปผลด้านประสิทธิภาพในการศึกษาในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (LYM-3002)

จุดยุดด้านประสิทธิภาพ	VcR-CAP	R-CHOP	
n: ผู้ป่วย ITT	243	244	
การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (IRC)^a			
เหตุการณ์ n (%)	133 (54.7)	165 (67.6)	HR ^d (95% CI)=0.63 (0.50;0.79)
มัธยฐาน ^c (95% CI) (เดือน)	24.7 (19.8; 31.8)	14.4 (12; 16.9)	p-value ^e < 0.001
การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (ผู้วิจัย)^b			
เหตุการณ์ n (%)	128 (52.7)	179 (73.4)	HR ^d (95% CI)=0.51 (0.41; 0.65)
มัธยฐาน ^c (95% CI) (เดือน)	30.7 (25.1; 37.3)	16.1 (14.0; 18.4)	p-value ^e < 0.001
ระยะเวลาสู่การลุกลาม^a			
เหตุการณ์ n (%)	114 (46.9)	148 (60.7)	HR ^d (95% CI)=0.58 (0.45;0.74)
มัธยฐาน ^c (95% CI) (เดือน)	30.5 (22.9; 40.9)	16.1(13.7;18.1)	p-value ^e < 0.001
ระยะเวลาสู่การรักษา Anti-lymphoma ครั้งต่อไป			
เหตุการณ์ n (%)	94 (38.7)	145 (59.4)	HR ^d (95% CI)=0.50 (0.38;0.65)
มัธยฐาน ^c (95% CI) (เดือน)	44.5 (38.8; NE)	24.8 (22.1; 27.5)	p-value ^e < 0.001
ช่วงเวลาที่ปลอดการรักษา			
n :ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งหมด	240	242	
เหตุการณ์ n (%)	93 (38.8)	145 (59.9)	HR ^d (95% CI)=0.50 (0.38; 0.65)
มัธยฐาน ^c (95% CI) (เดือน)	40.6 (33.6; NE)	20.5 (17.8; 22.8)	p-value ^e < 0.001

จุดยุดิตด้านประสิทธิภาพ	VcR-CAP	R-CHOP	
n: ผู้ป่วย ITT	<u>243</u>	244	
การรอดชีวิตโดยรวมที่มีหลักฐานในการติดตามผลนาน 82 เดือน			
n :ผู้ป่วย ITT	243	244	
เหตุการณ์ n (%)	103 (42.2)	138 (56.6)	HR ^d (95% CI)=0.66 (0.51; 0.85)
มัธยฐาน ^c (95% CI) (เดือน)	90.7 (71.4; NE)	55.7 (47.2; 68.9)	p-value ^e =0.001
อัตราการตอบสนอง			
n : ผู้ป่วยที่สามารถประเมินการตอบสนองได้	229	228	
การตอบสนองสมบูรณ์โดยรวม (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53.3)	95(41.7)	OR ^f (95% CI)=1.688 (1.148; 2.481) p-value ^g =0.007
การตอบสนองทางรังสีวิทยาโดยรวม (CR+CRu+PR) ^f n(%)	211 (92.1)	204 (89.5)	OR ^f (95% CI)=1.428 (0.749; 2.722) p-value ^g =0.275
ระยะเวลาของการตอบสนอง			
ระยะเวลาของการตอบสนองสมบูรณ์ (CR+CRu) ^f			
n = ผู้ป่วยที่สามารถประเมินการตอบสนองได้	122	95	
มัธยฐาน ^c (95% CI) (เดือน)	42.1 (30.7; 49.1)	18.0 (14.0; 23.4)	
ระยะเวลาของการตอบสนอง (CR+CRu+PR) ^f			
n: ผู้ป่วยที่สามารถประเมินการตอบสนองได้	211	204	
มัธยฐาน ^c (95% CI) (เดือน)	36.5 (26.7; 46.7)	15.1 (12.5; 17.0)	

จุดยุดด้านประสิทธิภาพ	VcR-CAP	R-CHOP	
n: ผู้ป่วย ITT	<u>243</u>	244	

หมายเหตุ ผลทั้งหมดได้จากภาวะวิเคราะห์ที่ท่าที่มีพื้นฐานในการติดตามผลนาน 40 เดือนยกเว้นการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวม

- ได้จาก การประเมิน IRC (ข้อมูลทางรังสีวิทยาเท่านั้น)
- ได้จาก การประเมินของผู้วิจัย
- ได้จาก Kaplan-Meier product limit estimates
- Hazard ratio estimate ได้จาก Cox's model stratified by IPI risk and stage of disease ค่า hazard ratio < 1 นอกถึงข้อได้เปรียบสำหรับ VcR-CAP.
- ได้จาก Log rank test stratified with IPI risk and stage of disease.
- ใช้ Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables, with IPI risk and Stage of Disease as stratification factors ค่า odds ratio (OR) > 1 นอกถึงข้อได้เปรียบสำหรับ VcR-CAP.
- P-value จาก the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test, with IPI and Stage of Disease as stratification factors.
- รวมทั้ง all CR + CRu, by IRC, bone marrow and LDH.
- รวมทั้ง all radiological CR+CRu+PR by IRC regardless the verification by bone marrow and LDH.
- คำนวณจากวันแรกของการตอบสนองสมบูรณ์ (CR+CRu by IRC, bone marrow and LDH) ถึงวันที่โรคลุกลามหรือเสียชีวิตเนื่องจากโรคที่กำลังลุกลาม
- คำนวณจากวันแรกของการตอบสนอง (รวมทั้ง all radiological CR+CRu+PR by IRC) ถึงวันที่โรคลุกลามหรือเสียชีวิตเนื่องจากโรคที่กำลังลุกลาม

IRC=คณะกรรมการประเมินอิสระ; IPI=International Prognostic Index; LDH = Lactate dehydrogenase; CR=การตอบสนองสมบูรณ์ (Complete Response); CRu=ยังไม่มีการยืนยันการตอบสนองที่สมบูรณ์ (Complete response unconfirmed); PR=การตอบสนองบางส่วน (Partial Response); CI=ช่วงความเชื่อมั่น (Confidence Interval), HR=hazard ratio; OR= odds ratio; ITT= intent to treat; PD=โรคมึการลุกลาม (Progressive disease)

ผู้ป่วยโรค *light-chain (AL) Amyloidosis* ที่เคยได้รับการรักษามาก่อน

การศึกษาระยะที่ 1/2 ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของแวลเชดในผู้ป่วยโรค *light-chain (AL) Amyloidosis* ที่เคยได้รับการรักษามาก่อน ไม่พบข้อมูลใหม่ด้านความปลอดภัยในระหว่างการศึกษา และโดยเฉพาะอย่างยิ่งแวลเชดไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะเป้าหมายมากขึ้น (หัวใจ ไต และตับ) ในผู้ป่วยที่ทำการประเมินจำนวน 49 รายที่ได้รับการรักษาด้วยขนาด 1.6 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อสัปดาห์ หรือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร สัปดาห์ละ 2 ครั้ง มีรายงานถึงอัตราตอบสนองต่อการรักษาที่ 67.3% (รวมถึง CR rate 28.6%) เมื่อวัดจากการตอบสนองทางโลหิตวิทยา (M-protein) จากการใช้ยาทั้งสองขนาดพบว่าอัตราการรอดชีวิต 1 ปี รวมกันเท่ากับ 88.1%

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของแวลเชดในผู้ป่วยเด็กสำหรับโรค มัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) และ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของแวลเชดได้ถูกศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรค Acute lymphoblastic leukemia (ALL) ชนิด pre-B cell มีการศึกษาระยะที่ 2 แบบกลุ่มเดี่ยว ศึกษาถึงด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และเภสัชจลนศาสตร์ ทำโดย the Children's Oncology Group in pediatric patients with ALL ได้ประเมินการออกฤทธิ์ของการให้คอร์ทีโซนิบเสริมในการให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดรักษาน้ำซ้ำ (multi-agent re-induction chemotherapy) ผู้ป่วยรวมถึงผู้ป่วยที่เป็น pre-B -cell ALL ที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก มีอายุระหว่าง 1 และ 21 ปี ที่มีการกลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลา 36 เดือนของการวินิจฉัยเริ่มต้น กลุ่มที่ 1 มีการรวบรวมคนไข้ที่มีการกลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลา 18 เดือนของการวินิจฉัย และ กลุ่มที่ 2 มีการรวบรวมคนไข้ที่มีการกลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลา 18-36 เดือนจากการวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่เป็น ALL จำนวน 104 ราย ได้ถูกประเมินความปลอดภัย: ทารก 7 รายอายุต่ำกว่า 2 ปี, เด็ก 61 ราย อายุระหว่าง 2-12 ปี, วัยรุ่น 19 รายอายุระหว่าง 12 ถึงน้อยกว่า 17 ปี, และ ผู้ใหญ่ 17 ราย อายุระหว่าง 17 และ 21 ปี ไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยเด็กที่เป็น ALL ที่อายุต่ำกว่า 1 ปี

ไม่พบข้อมูลใหม่ด้านความปลอดภัยในการใช้แวลเขตเสริมจากการใช้การรักษาด้วยสูตรเคมีบำบัดมาตรฐานซึ่งเป็นสูตรหลักที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น pre-B cell ALL โดยเปรียบเทียบกับการศึกษาแบบควบคุมในอดีตที่มีการใช้สูตรหลักเพียงอย่างเดียว

แวลเขต (1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อครั้ง) ถูกให้สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (วันที่ 1,4,8 และ 11) ให้เคมีบำบัดซ้ำ ระหว่าง 35 วันแรกของการรักษา (Block 1) หลังจากนั้น แวลเขตถูกให้วันที่ 1,4 และ 8 ของ 35 วันถัดมาของการรักษา (Block 2) ร่วมกับเคมีบำบัดรวมเป็นการฉีดแวลเขตทั้งหมด 7 ครั้ง แวลเขตจะไม่ได้ให้ในสูตรการรักษาของ Block 3

การให้ยาซ้ำ Block ที่ 1	<p>ไซตาราบิน (cytarabine) IT (ขนาดยาขึ้นกับอายุ)^a ในวันที่ 1^b</p> <p>วินคริสทีน (vincristine) 1.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง IV ในวันที่ 1,8,15, 22</p> <p>ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง IV ในวันที่ 1</p> <p>เพรดนิโซน (prednisone) 20 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง รับประทาน BID ในวันที่ 1-28</p> <p>Pegaspargase 2500 IU/ตารางเมตร/ครั้ง IM หรือ IV ในวันที่ 2, 8, 15, และ 22</p> <p>Methotrexate (ขนาดยาขึ้นกับอายุ)^c CNS neg: IT ในวันที่ 15 และ 29 CNS pos: ด้วย MTX/HC/AraC^d IT ในวันที่ 8, 15, 22, และ 29</p> <p>แวลเขต 1.3 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง IV ในวันที่ 1, 4, 8, 11</p>
การให้ยาซ้ำ Block ที่ 2	<p>ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) 440 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง IV ในวันที่ 1-5</p> <p>Etoposide 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง IV ในวันที่ 1-5</p> <p>Methotrexate (ขนาดยาขึ้นกับอายุ)^c CNS neg: IT ในวันที่ 1 และ 22 CNS pos: ด้วย MTX/HC/AraC^d IT ในวันที่ 1 และ 22</p> <p>แวลเขต 1.3 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง IV ในวันที่ 1, 4, 8</p> <p>Filgrastim (G-CSF) 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง SC ทุกวัน เริ่มในวันที่ 6</p> <p>HD Methotrexate 5000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง IV ในวันที่ 22</p>
การให้ยาซ้ำ Block ที่ 3	<p>ไซตาราบิน (Cytarabine) 3000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง ทุกๆ 12 ชั่วโมง IV ในวันที่ 1, 2 และ 8, 9</p> <p>L-asparaginase 6000 IU/ตารางเมตร/ครั้ง IM ในวันที่ 2, 9</p> <p>Filgrastim 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง SC ทุกวัน เริ่มในวันที่ 10</p>

ตัวย่อ: IT = ทางไขสันหลัง; IV=ทางหลอดเลือดดำ; IU = หน่วยสากล; BID = วันละ 2 ครั้ง; IM = เข้ากล้ามเนื้อ; CNS = ระบบประสาทส่วนกลาง; MTX = methotrexate; HC = hydrocortisone; AraC = cytarabine; G-CSF = granulocyte ยากกระตุ้นการสร้างเซลล์เม็ดเลือด (Colony-stimulating factor); SC = ใต้ผิวหนัง; HD = ขนาดยาสูง

- ^a ขนาดยาของ cytarabine IT ที่ขึ้นกับอายุ ดังนี้: 1-1.99 ปี 30 มิลลิกรัม; 2-2.99 ปี, 50 มิลลิกรัม; \geq 3 ปี, 70 มิลลิกรัม
- ^b ในวันที่ 1 หรือ ณ เวลาที่มีการวินิจฉัยตรวจเจาะน้ำไขสันหลัง 72 ชั่วโมงก่อนวันที่ 1
- ^c ขนาดยาของ MTX ที่ขึ้นกับอายุ ดังนี้: 1-1.99 ปี, 8 มิลลิกรัม; 2-2.99 ปี, 10 มิลลิกรัม; 3-8.99 ปี, 12 มิลลิกรัม; \geq 9 ปี, 15 มิลลิกรัม
- ^d ขนาดยาทั้งสามในการรักษา (หน่วย: มิลลิกรัม) ขึ้นกับอายุ มีดังนี้:
- | | MTX | HC | AraC |
|-------------|-----|----|------|
| 1-1.99 ปี | 8 | 8 | 16 |
| 2-2.99 ปี | 10 | 10 | 20 |
| 3-8.99 ปี | 12 | 12 | 24 |
| \geq 9 ปี | 15 | 15 | 30 |

การตอบสนองสมบูรณ์หลังจบ Block 1 ถูกประเมินในผู้ป่วย 60 คนแรกที่เข้าร่วมใน ชั้นที่ 1 (27 ราย) และชั้นที่ 2 (33 ราย) ในชั้นที่ 1 CR rate มีค่า 67% (95% CI: 46, 84); อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากเหตุการณ์ในช่วง 4 เดือน มีค่า 44% (95% CI: 26, 62) ในชั้นที่ 2 CR rate มีค่า 79% (95% CI: 61, 91) และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากเหตุการณ์ในช่วง 4 เดือน มีค่า 73% (95% CI: 54, 85).

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ไม่พบความแตกต่างโดยรวมในความปลอดภัยและประสิทธิผลระหว่างผู้ป่วยที่อายุ \geq 65 ปีและผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าที่ได้รับแวลเซด ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) และ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลเซลล์ (mantle cell lymphoma) แต่อย่างไรก็ตาม ผู้สูงอายุบางรายอาจมีความไวต่อยาที่มากกว่า ดังนั้น จึงควรพิจารณาจุดนี้ด้วย

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบฉีดรวดเดียว (iv bolus) ขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรและ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในผู้ป่วย จำนวน 11 รายที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ค่าเฉลี่ยของระดับบอร์โทโซมิบสูงสุดที่พลาสมาเมื่อให้ยาครั้งแรกเท่ากับ 57 และ 112 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ในการให้ยาถัดมา ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในพลาสมาอยู่ระหว่าง 67 ถึง 106 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในขนาดยา 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ 89 ถึง 120 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร

ในการศึกษาย่อยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ระยะที่ 3 เมื่อให้โดยการฉีดยาปริมาณมากเข้าหลอดเลือดดำแบบฉีดรวดเดียว (IV bolus) หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ที่ขนาดยา 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) (มีผู้ป่วยจำนวน 14 รายสำหรับกลุ่ม IV และ 17 รายสำหรับกลุ่ม SC) พบว่าปริมาณยาในเลือดทั้งหมดหลังจากการให้ยาซ้ำ (AUC_{last}) ของการให้ยาทั้งสองวิธีมีความสมมูลกัน ค่า C_{max} หลังจากการให้ยาเข้าใต้ผิวหนัง (20.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) มีค่าต่ำกว่าการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ (223 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ค่า AUC_{last} geometric mean ratio มีค่าเท่ากับ 0.99 และมีค่าช่วงความเชื่อมั่น 90% เท่ากับ 80.18% ถึง 122.80%

การกระจายยา

ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยาของบอร์โทโซมิบอยู่ในช่วงระหว่าง 1659 ลิตรถึง 3294 ลิตร (489 ถึง 1884 ลิตรต่อตารางเมตร) เมื่อให้ยาครั้งเดียวหรือให้ยาซ้ำเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา (multiple myeloma) ข้อมูลนี้บ่งชี้ว่าบอร์โทโซมิบ มีการกระจายตัวกว้างครอบคลุมถึงเนื้อเยื่อส่วนปลาย

(peripheral tissues) บอรัทีโซมิบจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 83% โดยอยู่ในช่วงความเข้มข้น 100-1000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

เมแทบอลิซึมยา

การศึกษาในหลอดทดลองกับ microsome ในตับของมนุษย์และ cytochrome P450 isoenzymes ที่ได้จากการแสดงออกของ complementary (C)DNA ของมนุษย์ชี้ให้เห็นว่าบอรัทีโซมิบนั้นถูกเปลี่ยนแปลงเป็นหลักโดยการเกิด oxidation โดย cytochrome P450 enzymes 3A4 2C19 และ 1A2 บอรัทีโซมิบถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2D6 และ 2C9 เป็นส่วนน้อย วิธีการเมแทบอลิซึมหลักคือการดึง boron ออก (deboronation) เพื่อก่อให้เกิดเป็น deboronated ไดเมแทบอลไลท์ 2 ชนิด ซึ่งต่อไปจะเข้าสู่การเกิด hydroxylation ได้เป็น เมแทบอลไลท์อีกหลายชนิด เมแทบอลไลท์ ของบอรัทีโซมิบที่ถูกดึง boron ออกไป (Deboronated bortezomib metabolites) จะไม่ออกฤทธิ์ยับยั้ง 26S proteasome จากข้อมูลพลาสมาของผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ที่ตรวจได้เป็นเวลา 10 และ 30 นาทีหลังจากได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำชี้ให้เห็นว่าระดับเมแทบอลไลท์ในพลาสมาที่ต่ำเมื่อเทียบกับบอรัทีโซมิบรูปเต็ม

การขจัดยา (Elimination)

ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยาของบอรัทีโซมิบอยู่ในช่วงระหว่าง 40 ถึง 193 ชั่วโมง

บอรัทีโซมิบถูกขจัดเร็วกว่าหลังจากให้ยาครั้งแรกเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาครั้งถัดมา

ค่าเฉลี่ยการขจัดยาทั้งหมดจากร่างกาย (mean total body clearance) เท่ากับ 102 และ 112 ลิตรต่อชั่วโมง หลังจากให้ยาครั้งแรกในขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ตามลำดับ และอยู่ในช่วงระหว่าง 15 ถึง 32 ลิตรต่อชั่วโมง เมื่อให้ยาในครั้งถัดมาในขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ตามลำดับยังไม่มีการศึกษาวิธีของการขจัดบอรัทีโซมิบในมนุษย์

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

มีการทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระดับต่างๆ ซึ่งจัดแบ่งกลุ่มตามค่า creatinine clearance (CrCL) ของผู้ป่วยได้ดังนี้ ปกติ (CrCL มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร, จำนวน 12 ราย) เล็กน้อย (CrCL เท่ากับ 40-59 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร, จำนวน 10 ราย) ปานกลาง (CrCL เท่ากับ 20-39 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร, จำนวน 9 ราย) และรุนแรง (CrCL < 20 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร, จำนวน 3 ราย) กลุ่มผู้ป่วยที่ต้องทำการล้างไต (dialysis) ที่ได้รับยาหลังการล้างไตถูกรวมเข้ามาในการศึกษาด้วย (จำนวน 8 ราย) ผู้ป่วยได้รับบอรัทีโซมิบโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.7 ถึง 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร สัปดาห์ละ 2 ครั้ง พบว่าระดับบอรัทีโซมิบ (dose normalized AUC และ C_{max}) ใกล้เคียงกันในทุกกลุ่ม (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดให้ยาและวิธีการบริหารยา)

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ผลของภาวะการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของบอรัทีโซมิบที่ให้ทางหลอดเลือดดำได้รับการประเมินในผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 60 ราย โดยใช้ขนาดของบอรัทีโซมิบในช่วงตั้งแต่ 0.5 ถึง 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับเป็นปกติ พบว่าภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับเล็กน้อยไม่ได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่า dose-normalized bortezomib AUC อย่างไรก็ตาม ค่า dose-normalized mean AUC จะเพิ่มขึ้นประมาณ 60% ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลางหรือรุนแรง แนะนำให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นที่ต่ำลงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลางหรือรุนแรง และควรติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด (ดูตารางที่ 5)

อายุ เพศ เชื้อชาติ

มีการทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของบอรัทีโซมิบในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 2-16 ปี) ที่เป็นโรค Acute lymphoblastic leukemia (ALL) หรือ Acute myeloid leukemia (AML) จำนวน 104 ราย หลังจากการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำแบบ ฉีดยาเดียว (intravenous bolus) ในขนาด 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เมื่อทำการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ พบว่าการขจัดยาบอรัทีโซมิบเพิ่มขึ้นตามพื้นที่ผิว

ร่างกายที่เพิ่มขึ้น ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (% สัมประสิทธิ์ความแปรผัน) ของการขจัดยามีค่าเท่ากับ 7.79 (25%) ลีตรต่อชั่วโมงต่อตารางเมตร ปริมาตรการกระจายยาที่สถานะคงที่เท่ากับ 834 (39%) ลีตรต่อตารางเมตร และค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยาเท่ากับ 100 (44%) ชั่วโมง เมื่อทำการปรับผลจากพื้นที่ผิวร่างกายแล้ว บัจฉัยทางประชากรศาสตร์อื่นๆ เช่น อายุ น้ำหนักตัว และเพศ ไม่มีผลต่อค่าการขจัดบอร์โทโซมิบอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ค่าการขจัดบอร์โทโซมิบที่มีการปรับผลจากพื้นที่ผิวร่างกายแล้ว ในผู้ป่วยเด็กพบว่าไม่ต่างกันกับผู้ใหญ่

ยังไม่มีผลการประเมินผลของ เพศ และเชื้อชาติ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของบอร์โทโซมิบ

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ดูข้อมูลที่เกี่ยวข้องในหัวข้อ 4.5

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การก่อมะเร็ง (carcinogenesis) การก่อกลายพันธุ์ (mutagenesis) พิษวิทยาต่อระบบสืบพันธุ์ (reproductive toxicology)

ยังไม่มีการศึกษาการก่อมะเร็งของบอร์โทโซมิบ

บอร์โทโซมิบแสดงฤทธิ์ที่ทำให้โครงสร้างของโครโมโซมเปลี่ยนแปลง (clastogenic activity) เมื่อทดสอบในหลอดทดลองโดยวิธี chromosomal aberration assay โดยใช้เซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์สายพันธุ์จีน (Chinese hamster) บอร์โทโซมิบไม่มีพิษต่อยีนเมื่อทดสอบในหลอดทดลองโดยวิธี mutagenicity assay (Ames test) และวิธี micronucleus assay ในหนูเมาส์

จากการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกถึงการเกิดพิษต่อพัฒนาการในหนูแรทและกระต่ายพบว่าการให้บอร์โทโซมิบที่ขนาดสูงสุดที่ทดสอบ [0.075 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (0.5 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในหนูแรท และ 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (0.6 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในกระต่าย] ไม่ก่อให้เกิดความพิการของตัวอ่อนเมื่อให้ในช่วงที่ตัวอ่อนกำลังสร้างอวัยวะ โดยขนาดยาเหล่านี้มีค่าประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดยาทางคลินิกคือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวของร่างกาย

การให้บอร์โทโซมิบขนาด 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (0.6 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในกระต่ายที่ตั้งครรภ์ในช่วงที่ตัวอ่อนสร้างอวัยวะ พบว่าการสูญเสียตัวอ่อนหลังการฝังตัวอย่างมีนัยสำคัญและจำนวนของตัวอ่อนที่มีชีวิตรอดลดลง นอกจากนี้พบว่าตัวอ่อนที่มีชีวิตรอดจากลูกกระต่ายในครอกนี้จะมีน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยขนาดยาที่ได้นั้นมีค่าประมาณ 0.5 เท่าของขนาดยาทางคลินิก คือ 1.3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวของร่างกาย

พิษวิทยาและ/หรือเภสัชวิทยาในสัตว์

ดูข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องถิ่น

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

แมนนิทอล (E421)

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ผลิตภัณฑ์นี้ต้องไม่ผสมกับยาอื่น ยกเว้นที่มีคำแนะนำไว้ในหัวข้อ คำแนะนำสำหรับการใช้/การจัดการ

6.3 อายุยา

ดูวันหมดอายุของยาที่ข้างกล่องหลังคำว่า "Expiry/ยาสิ้นอายุ"

แวลเซดที่ยังไม่ได้เปิดใช้มีความคงตัวจนถึงวันที่ระบุบนบรรจุภัณฑ์ เมื่อเก็บในบรรจุภัณฑ์เดิมที่ป้องกันแสง

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

ไม่มีสารกันเสียที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ (antimicrobial preservative) ในแวลเซด เมื่อละลายแวลเซดตามวิธีที่ระบุ อาจเก็บได้ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส (77 องศาฟาเรนไฮต์) เป็นเวลา 8 ชั่วโมง และควรเก็บ

ยาที่ละลายแล้วในขวดไวแอลเด็ม หรือในเข็มฉีดยา เวลาทั้งหมดในการเก็บนับตั้งแต่ละลายยาแล้วต้องไม่เกิน 8 ชั่วโมง เมื่อมีการสัมผัสกับแสงปกติในร่ม

ห้ามเก็บขวดยาที่ยังไม่ได้เปิดที่อุณหภูมิสูงกว่า 30 องศาเซลเซียส (86 องศาฟาเรนไฮต์) และควรเก็บในบรรจุภัณฑ์เดิม เพื่อป้องกันแสง

เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของบรรจุภัณฑ์

ขวดแก้วไวแอล ชนิดที่ 1 ขนาด 5 หรือ 10 มิลลิลิตร พร้อมฝาปิดสีเทา (bromobutyl stopper) และฝาปิดแน่นอลูมิเนียม ฝาขวดไวแอลขนาด 5 มิลลิลิตรมีสีเขียวและฝาขวดไวแอลขนาด 10 มิลลิลิตรมีสีน้ำเงินเข้ม ขวดยาจะถูกห่ออยู่ในแผงบลิสเตอร์ใสที่มีกรดและฝา ขวดไวแอลขนาด 5 มิลลิลิตรประกอบด้วยผงยา 11 มิลลิกรัมสำหรับเตรียมเป็นสารละลายเพื่อใช้ฉีดและขวดไวแอลขนาด 10 มิลลิลิตรประกอบด้วยผงยา 38.5 มิลลิกรัมสำหรับเตรียมเป็นสารละลายเพื่อใช้ฉีด

1 กล่อง บรรจุ 1 ขวดไวแอล สำหรับใช้ครั้งเดียว

6.6 คำแนะนำสำหรับการใช้/การจัดการ

ข้อควรระวังในการใช้

แผลเขตเป็นยาด้านมะเร็ง ควรระมัดระวังในการจับต้องและเตรียมยา ควรใช้เทคนิคปลอดเชื้อที่เหมาะสมในการเตรียมยา แนะนำให้ใช้ถุงมือและเสื้อคลุมเพื่อป้องกันไม่ให้ผิวหนังสัมผัสกับยา ในการศึกษาทางคลินิกพบว่า มีผู้ป่วย 5% มีอาการระคายเคืองเฉพาะที่ที่ผิวหนัง แต่การรั่วซึมของ แผลเขตออกนอกหลอดเลือดไม่ได้ทำลายเนื้อเยื่อ

เมื่อให้ยาเข้าใต้ผิวหนังให้เปลี่ยนตำแหน่งที่ฉีดยาทุกครั้ง (ต้นขาหรือหน้าท้อง) ตำแหน่งใหม่ที่ฉีดควรห่างจากตำแหน่งเดิมอย่างน้อย 1 นิ้ว และไม่เลือกตำแหน่งฉีดยาที่บอบบาง ฟกช้ำ แดง หรือแข็ง

เคยมีกรณีการเสียชีวิตจากการให้แผลเขตเข้าทางไขสันหลังโดยไม่ตั้งใจ แผลเขตใช้สำหรับให้เข้าทางหลอดเลือดดำหรือให้เข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น ห้ามให้แผลเขตเข้าทางไขสันหลัง

การละลายยา/การเตรียมยาสำหรับฉีดทางหลอดเลือดดำและใต้ผิวหนัง

ผงยาในแต่ละขวดไวแอลควรทำการผสมด้วย น้ำเกลือ (0.9%) (normal saline) เท่านั้น โดยทำการผสมตามคำแนะนำสำหรับการให้ยาแต่ละวิธีดังต่อไปนี้

	ให้ทางหลอดเลือดดำ		ให้เข้าใต้ผิวหนัง
	บอร์โทโซมีบ 1 มิลลิกรัม	บอร์โทโซมีบ 3.5 มิลลิกรัม	บอร์โทโซมีบ 3.5 มิลลิกรัม
ปริมาตรของตัวทำละลาย (0.9% Sodium Chloride) สำหรับใช้ผสมผงยา 1 ขวด	1.0 มิลลิลิตร	3.5 มิลลิลิตร	1.4 มิลลิลิตร
ความเข้มข้นสุดท้ายหลังจากผสมยา (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร	1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร	2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

ยาที่ผสมแล้วจะต้องใสและไม่มีสี

ผลิตภัณฑ์ยาฉีดควรได้รับการตรวจสอบด้วยตาก่อนฉีด โดยต้องไม่มีผงหรือมีสีเปลี่ยนแปลงไป

หากตรวจพบสารผงหรือสีของสารละลายเปลี่ยนแปลงไป ไม่ควรใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

กระบวนการกำจัดผลิตภัณฑ์

ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่แล้วหรือเหลือใช้ ควรทิ้งตามคำแนะนำของสถานที่นั้น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

หากต้องการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยา กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล aepqcjacth@its.jnj.com

หากท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล medinfosea@its.jnj.com

8. เลขทะเบียนตำรับยาและวันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

ผลิตโดย	เลขทะเบียนตำรับยา	วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา
BSP Pharmaceuticals S.P.A. Latina, Italy (ประเทศอิตาลี)	1C 120/56 (N)	วันที่ได้รับอนุมัติครั้งแรก: 15 ตุลาคม 2556 วันที่ได้รับอนุมัติจากการปลด SMP: 17 ตุลาคม 2560
BSP Pharmaceuticals S.P.A. Latina, Italy (ประเทศอิตาลี)	1C 9/62 (N)	วันที่ได้รับอนุมัติครั้งแรก: 21 เมษายน 2558 วันที่ได้รับอนุมัติจากการปลด SMP: 17 ตุลาคม 2560 ถ่ายโอนทะเบียนครั้งล่าสุด: 8 มีนาคม 2562

9. วันที่แก้ไขปรับปรุงเอกสาร

CCDS เวอร์ชัน 4 สิงหาคม 2566

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น