



Yaşamı Geliştirmek • Şifayı Ararken

VELCADE® (bortezomib) Enjeksiyonunu Anlamak

Uluslararası miyelom vakfı yayınıdır International Myeloma Foundation

Miyelomu önlemeye ve şifaya yönelik gayretlerin yanı sıra miyelom tanısı olan hastaların yaşam kalitesini arttırmayı hedefleyen bir vakıf.

International Myeloma Foundation

12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Telefon:

800-452-CURE (2873)
(ABD ve Kanada'dan ücretsiz arama)

818-487-7455
(dünya çapında)

Faks: 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org
myeloma.org



Yaşamı Geliştirmek • Şifayı Ararken



Multipl Miyelom
Bir Kemik İliği Kanseri

©2013, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California (u-vel_turk_12_13)

Yaşamı Geliştirmek • Şifayı Ararken

10 STEPS TO BETTER CARE®

A UNIQUE TOOL FOR DIAGNOSTIC AND TREATMENT INFORMATION

10 ADIMDA DAHA İYİ BAKIM

TANI VE TEDAVİ BİLGİLERİNE ULAŞMAK İÇİN ÖZGÜN BİR YÖNTEM

Multipl miyelom (MM) tanısı almanın en ürkütücü yanlarından biri, iyi bilinmeyen ve oldukça komplike olan bir hastalığı öğrenmek ve anlamaktır. Tanıdan uzun-sürelili sağkalıma kadar, 10 Steps to Better Care™ (10 Adımda Daha İyi Bakım) size MM yolculuğunuzda kılavuzluk edecektir:

1. Neyle karşı karşıya olduğunuzu bilin. Doğru tanıyı alın
2. Gerçekten ihtiyacınız olan testler
3. Başlangıç tedavisi seçenekleri
4. Destekleyici bakım ve bu bakımın nasıl alınacağı
5. Nakil: İhtiyacınız var mı?
6. Yanıt Değerlendirmesi: Tedavi işe yarıyor mu?
7. Konsolidasyon ve/veya idame
8. Miyelomun takip edilmesi: Gizemsiz izlem
9. Nüks: Tedavide bir değişikliğe mi ihtiyacınız var?
10. Yeni Çalışmalar: Nasıl bulabilirsiniz?

Hastalığı ve tanıyı daha iyi anlamak için 10steps.myeloma.org adresini ziyaret edin ve en iyi testleri, tedavileri, destekleyici bakımı ve hâlihazırda mevcut klinik çalışmaları öğrenmek için bütün adımları sırayla takip edin.

Her zamanki gibi, Uluslararası Miyelom Derneği (IMF) bütün tıbbi konuları doktorunuzla detaylı olarak tartışmanızı ısrarla tavsiye etmektedir. IMF bu kitapçıkta, MM hastalığınızı daha iyi anlamanız ve hastalığınızı daha iyi yönetebilmeniz için sizi gerekli araçlarla donatır. Sorularınız ve endişelerinizi iletmek için, eğitimli bilgi uzmanlarının çalıştığı myeloma.org adresindeki IMF websitesini ziyaret edin veya 800-452-CURE (2873) numaralı IMF Yardım Hattını arayın. IMF size yardım etmek için buradadır.



Yaşamı Geliştirmek • Şifayı Ararken

İçindekiler

Anlamak serileri	4
VELCADE® nedir ve nasıl etki eder?	4
VELCADE® nasıl kullanılır?	5
VELCADE® ne zaman ve hangi dozda verilir?	5
Klinik çalışmalarda VELCADE®	7
2012'de klinik uygulamada VELCADE® kullanımı	10
VELCADE®'nin olası yan etkileri nelerdir?	10
VELCADE® dozunun azaltılması tedavinin etkililiğini değiştirir mi?	13
Terimler ve Tanımlar	14
IMF Hakkında	15

Anlamak serileri

IMF'nin *Anlamak* kitapçığındaki seriler, **10 Steps to Better Care™** (10 Adımda Daha İyi Bakım) şablonunu içerir. Yani, IMF'nin **myeloma.org** websitesinde ve diğer formatlarda sunulan bilgiler uygun "adımlar" kategorilerine dağıtılır. Klinik çalışma sonuçlarına referansta bulunan makaleler, kılavuzlar, yazarların verileri tartıştıkları videolar ve çok daha fazlası elektronik olarak görüntülenebilir veya indirilebilir.

Sorularınız ve endişelerinizi iletmek veya yayınlarımızın basılı bir kopyasını talep etmek için, **TheIMF@myeloma.org** mail adresinden veya ABD ve Kanada'dan ücretsiz arayabileceğiniz **800-452-CURE (2873)** numaralı telefondan, diğer ülkelere ise **818-487-7455** numaralı telefondan IMF Yardım Hattına ulaşabilirsiniz. Soru ve taleplerinizi bekliyoruz.

Anlamak kitapçığının amacı, sağlık ekibinizle konuşurken size kılavuzluk edecek genel bilgiler sunmaktır. Doktorunuzun veya hemşirenizin verdiği tavsiyelerinin yerini tutmak gibi bir amacı yoktur. Doktorunuz veya hemşireniz spesifik tedavi planınızla ilgili sorularınızı yanıtlayabilirler.

Koyu harflerle yazılan kelimeler kitapçığın sonundaki **Terimler & Tanımlar** bölümünde açıklanmaktadır.

VELCADE® nedir ve nasıl etki eder?

VELCADE® (jenerik adı "bortezomib"dir), yeni tanı konmuş hastaların başlangıç tedavisinden kök hücre nakline yönelik iyileştirme, konsolidasyon ve/veya idame tedavisine, miyelomu daha önceki tedavilere cevap vermeyen ve/veya nükseden hastaların tedavisine kadar, miyelom

hastasının hastalık seyrinde önemli rol oynar. Dolayısıyla, Velcade hastalık boyunca bir tedavi opsiyonu olarak mevcut olduğundan, VELCADE® (bortezomib) enjeksiyonunu anlamak kitapçığı **10 Steps to Better Care™** (10 Adımda Daha İyi Bakım) ın pek çok adımını kapsamaktadır:

- **Adım 3** – Başlangıç tedavisi seçenekleri (birinci basamak tedavi)
- **Adım 4** – Destekleyici bakım ve bu bakımın nasıl alınacağı
- **Adım 5** – Nakil: İhtiyacınız var mı?
- **Adım 7** – Konsolidasyon ve/veya idame
- **Adım 9** – Nüks: Tedavide bir değişikliğe mi ihtiyacınız var?

VELCADE® **proteazom inhibitörleri** adı verilen bir ilaç sınıfının ilk üyesidir. İlk olarak 2003'da nüks eden/dirençli miyelom tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylandı. Haziran 2008'de, Velcade birinci-sırada kullanım için FDA tarafından onaylandı.

Velcade tek başına, deksametazon ile birlikte, ya da daha kompleks çoklu ilaç rejimlerinin bir parçası olarak kullanılabilir.

Şekil 1: VELCADE® nasıl etki eder?



Velcade **proteazom** adı verilen **enzim** komplekslerini inhibe ederek etkili olmaktadır. Normal hücrelerin ve kanser hücrelerinin her ikisi de, hasarlı ve istenmeyen proteinleri daha küçük bileşenlere parçalayan proteazomlar içerirler. Proteazomlar, birçok kritik hücre fonksiyonunun kontrolü için gerekli bir süreç olan, hücrelerdeki hasarsız proteinlerin düzenli yıkımını da gerçekleştirirler. Bu daha küçük bileşenler, daha sonra hücre için gerekli yeni proteinlerin oluşturulması için kullanılırlar. Proteazomların, hücrenin proteinleri "geri-dönüştürmesi" için hayati öneme sahip olduğu düşünülebilir.

Velcade proteazomları inhibe edince, hücre içindeki normal denge aksar. Bu aksama hücre üzerinde, bazıları hâlâ araştırılmakta olan bir dizi etki ile sonuçlanır. Proteazomlar laboratuvar testlerinde inhibe edildiklerinde, kanser hücrelerinde bölünme durmaktadır.

Miyelom hücreleri diğer miyelom hücrelerini uyarmak için kimyasallar oluşturmayı da durdururlar: **otokrin** geribildirim halkası kesintiye uğrar. Miyelom hücreleri bu etkilere karşı normal hücrelere göre daha duyarlıdır, dolayısıyla normal hücreler toparlanabilirken miyelom hücreleri ölürler.

VELCADE® nasıl kullanılır?

Velcade, uygulanmadan önce çözündürülmesi gereken bir liyofilize (dondurularak kurutulmuş) tozdur.

Velcade, 2003'te onaylandığı şekilde, bir periferik veya merkezi intravenöz yoldan enjekte edilen bir intavenöz (IV, damar içi) infüzyon olarak verilir. 3 ila 5 saniyelik kısa bir süre zarfında enjekte edilir.

Ocak 2012'de, FDA hastalara Velcade uygulaması için ikinci bir yöntem onaylamıştır. Velcade'nin IV infüzyonu olarak verildiği önceki yöntem ek olarak, şimdi Velcade'yi subkütanöz (SQ, deri altı) enjeksiyon olarak, yaygın olarak bilinen adıyla "iğne yoluyla" almak mümkündür. Enjeksiyon doktorun muayenehanesinde yapılır ve kalça ile karın bölgesi arasında değişimli olarak uygulanmalıdır.

SQ uygulamasını destekleyen veriler, 222 hastayla gerçekleştirilen ve *Lancet Oncology*'de yayımlanan bir Fransız IFM klinik çalışmasından alınmıştır; bu çalışmada, SQ ve IV Velcade eşit etkinlik göstermiştir. Hastalar 12 hafta boyunca (üç haftalık dört kür) IV veya SQ Velcade almak üzere gruplara ayrılmıştır. SQ Velcade için genel yanıt oranı %43, IV Velcade için ise %42'dir. SQ Velcade için 12. haftada tam yanıt oranı %7 iken, IV Velcade için %8'dir. İlerlemesiz sağkalım, yani çalışmaya girilmesinden hastalığın ilerlemesine kadar geçen zaman, SQ Velcade için 10.2 ay iken, IV Velcade için 8.0 aydır. Bu verilere dayanarak, SQ uygulama yolu şu anda, IV uygulama yoluna bir alternatiftir.

VELCADE® ne zaman ve hangi dozda verilir?

Velcade 2 hafta süreyle haftada iki kez verilmekte, ardından bir 10-günlük istirahat dönemi gelmektedir. Hastalar ve doktorları tipik olarak bir Pazartesi/Perşembe veya Salı/Cuma uygulamasını seçmektedirler. Normal hücrelerin ilacın etkisinden toparlanabilme şansı bulmaları için, dozlar arasında en az 72 saat olması gerekmektedir. Bu nedenle, uygulama çizelgesindeki değişiklikler enjeksiyonu bir gün öne almaktan ziyade, bir enjeksiyonu bir gün geciktirmekle sınırlıdır.

Munchi ve ark. 2011, Amerikan Hematoloji Derneği (ASH), *Deksametazon ile Birlikte Haftada Bir Kez Bortezomib Uygulaması, Yaşlı ve Komorbiditeleri olan Yeni Tanı Konmuş Multipl Miyelom Hastalarında Sınırlı Toksisite ile Etkilidir* (özet #3964) başlıklı yayının özetinde belgelendiği şekilde, Velcade dozunu azaltmanın ve/veya uygulamanın haftada iki yerine bir kez yapılmasının gerekli olabileceği durumlar vardır. Bu Faz II çalışmasına, önemli komorbiditeleri (diğer hastalıkları) olan daha yaşlı hastalar (medyan yaş 71) dâhil edilmiştir. IMF Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) üyesi olan Dr. Antonio Palumbo, *New England Journal of Medicine* dergisinde (NEJM 2011;118[17]4519-29) daha yaşlı ve/veya güçsüz hastalar için bir doz rejimi yayınlamıştır. Dr. Palumbo, bu hasta popülasyonunda, Velcade'nin ve bu ilaçla birlikte yaygın olarak kullanılan ilaçların dozlarının, hastaların yaşına ve eşlik eden hastalığına ve/veya toleransına göre ayarlanmasını önermektedir.

Dr. Palumbo, "güçsüz hastalar" olarak sınıflandırdığı hastalar için spesifik doz ayarlamalarını gösteren çok faydalı bir tablo sunmaktadır. Bu "devam", "orta-devam", "yavaş-devam"dan oluşan üç grup sistemi bugün pek çok klinisyen tarafından kullanılmaktadır.

Tablo 1: Güçsüz hastaların Tedavi Algoritması

Risk Faktörleri		
• 65 yaş üstü • Hafif, orta veya şiddetli güçsüzlük: ev halkı ve personel bakımı için yardıma ihtiyaç vardır • Komorbiditeler ve organ yetmezliği: kardiyak, pulmoner, hepatik renal.		
Devam	Orta-Devam	Yavaş-Devam
Doz Seviyesi 0	Doz Seviyesi 1	Doz Seviyesi 2
Risk faktörü yok	En az bir risk faktörü	En az bir risk faktörü + herhangi bir G 3-4 hematolojik olmayan Advers Olay

Kombinasyonlar dahilindeki Velcade doz azaltımlarına yönelik spesifik tedavi

Tablo 2: Tedavi Algoritması

	Doz Seviyesi 0	Doz Seviyesi 1	Doz Seviyesi 2
VELCADE®	1.3 mg/m ² 1,8,15,22. gün / 5 hafta	1.0 mg/m ² 1,8,15,22. gün / 5 hafta	1.3 mg/m ² 1,15. gün / 4 hafta
Prednizon	2 mg/kg/gün 1-4. gün / 5 hafta	1.5 mg/kg/gün 1-4. gün / 5 hafta	1 mg/kg/gün 1-4. gün / 5 hafta
Melfalan	0.2 mg/kg/gün 1-4. gün / 5 hafta	0.15 mg/kg 1-4. gün / 5 hafta	0.10 mg/kg 1-4. gün / 5 hafta
Talidomid	100 mg	50 mg	Günaşırı 50 mg
Lenalidomid* (Revlimid®)	25 mg/gün 1-21. gün / 4 hafta	15 mg/gün 1-21. gün / 4 hafta	10 mg/gün 1-21. gün / 4 hafta

If a grade 3-4 AE (adverse event, or side effect) occurs:

1. tedaviyi bırakın
2. derece 1 advers olaya kadar bekleyin
3. daha düşük bir dozda yeniden başlayın

*lenalidomid+melfalan, lenalidomid başlangıç dozu 10 mg/gün

algoritmaları Tablo 2'de özetlenmektedir; bu tablo Velcade dozunun hafta bire indirilmesini içerir (doz seviyesi 2'de) (standart rejimlerdeki haftada iki kez uygulamaya karşılık).

Velcade sıklıkla, deksametazon, DOXIL® ve melfalan artı prednizon gibi diğer anti-miyelom ilaçlarla kombinasyon halinde verilir. Velcade aynı zamanda Revlimid® (lenalidomid) gibi diğer ajanlarla kombinasyon halinde de test edilmektedir. Deksametazon, Doxil, talidomid ve Revlimid ile tedavi hakkındaki detaylar ayrı kitapçıklarda tartışılmaktadır.

Klinik çalışmalarda VELCADE®

Velcade ile çok çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Klinik çalışmalar, hastalığın birinci basamakta, iyileştirme, nüks/direnç ve idame aşamalarında olan hastalar için Velcade'nin etkinliğini ortaya koymuştur.

Birinci Basamak Tedavi

Melfalan/Prednizon/Velcade (VMP) VISTA Çalışması

Bir çalışmaya en az 65 yaşındaki (çalışma popülasyonu için medyan yaş 75 idi), yeni tanı konmuş hastalar dâhil edildi. Hastalara toplam 4 kür olarak 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ve 32. günlerde 1.0 veya 1.3 mg/m² dozunda Velcade verildi, ardından 10-günlük bir istirahat dönemi geldi (8 düzenli Velcade kürüne eşdeğer). Bunu, dört hafta boyunca haftada bir 1.0 veya 1.3 mg/m² dozunda verilen ve ardından 13-günlük istirahat döneminin geldiği, beş Velcade idame kürü izledi. Her iki grup da her bir kürün ilk dört gününde uygulanan 9 mg/m² melfalan ve 60 mg/m² prednizon içerdi.

Araştırmaya kaydedilen 53 hastanın toplam % 89'u yanıt verirken, bu oran %32 tam yanıt (CR) ve %11 tama yakın yanıtı (nCR) içerdi. Altı kürlük melfalan/prednizon (MP) ile ilgili tarihsel verilerle karşılaştırıldığında, Velcade eklenmesi ile genel yanıt oranı iki katından fazlaya çıkarken (%42'den %89'a), CR/nCR oranı %3'ten %43'e çıktı. Dahası, tam yanıt veren 17 hastadan 12'si kalıntı hastalık için test edildi: bu 12 hastadan 6'sı katı laboratuvar kriterleri ile karar verildiği üzere, moleküler remisyona ulaştı. 16. ayda, hastaların %91'inde hastalıkta ilerleme yoktu.

Bu çalışma için beş yıllık takip verileri 2011 ASH toplantısında sunulmuştur. VMP kombinasyonu, MP'ye kıyasla 13 aylık bir sağkalım avantajı göstermiş olup, VMP alanların ölüm riski %31 oranında düşmüştür. VMP ile ikinci kanserler görülme riski beşinci yılda artmamıştır.

Daha önce Tedavi Edilmemiş Miyelom Araştırması

Daha önce tedavi görmemiş multipl miyelom bulunan hastalardaki bir klinik araştırma için 50 hasta kaydedildi. Çalışma sırasında, hastaların %50'si Durie-Salmon Evre III olarak sınıflandırılmıştı. Hastalara azami 6 kür için 1, 4, 8 ve 11.günlerde 1.3 mg/m² Velcade verilmesini takiben, 10-günlük istirahat döneminin geldiği tedavi uygulandı. İki kür sonrasında kısmi yanıtta daha azı ve dördüncü kürden sonra tam yanıtta daha azı elde edilmişse, her bir Velcade dozu gününde ve sonraki gününde 40 mg deksametazon eklendi.

Bu çalışmada araştırmacılar Velcade'nin tek başına ve deksametazon ile birlikte yeni tanı konmuş miyelom olguları için

etkili bir tedavi olduğu sonucuna vardı. Yanıt oranı (deksametazon ile birlikte ve deksametazon olmaksızın) %90 idi ve tam yanıt ve neredeyse tam yanıt verenlerin toplamı %19 idi. Ayrıca, çalışma Velcade'nin indüksiyon tedavisi için elverişli bir seçenek olduğunu gösterdi; kök hücre toplanması başarılıydı ve aşılama hızlıydı; ve istenmeyen etkiler öngörülebilir ve baş edilebilir olup, en sık görülen yan etki nöropati (%35 derece 2 veya 3) ve bitkinlik (%20 derece 2 veya 3) idi.

Nüks Tedavisi

Bu çalışma, miyelom için Velcade'nin etkinliğini gösteren ilk çalışmadır. Daha önce yayınlanmış APEX araştırmasının sonuçlarını güncelleyen bir diğer çalışma tek ajan Velcade alan hastalar için genel medyan sağkalım oranının 30 ay olmasına karşılık, yüksek-doz deksametazon alanlar için 24 ay olduğunu gösterdi. Bu çalışmada, hastalar 8 kür süreyle 1, 4, 8 ve 11. günlerde Velcade aldıktan sonra ardından 10-günlük bir istirahat dönemi (standart Velcade kürü) geçirdiler ve

bunun ardından 1, 8, 15 ve 22. günlerde ilaç uygulamasını 13-günlük istirahat döneminin izlediği 3 kür Velcade idame tedavisi aldılar. Değerlendirilebilen 315 hastadan, 135 hasta (veya %43) en az kısmi yanıt ulaşıırken, 27 hasta bir tam yanıt elde etti. Bu yeni veriler ilk bildirilen verilerdeki %38'lik yanıtta daha uzun takip ile %43'e varan bir iyileşme ortaya kondu. Daha önce yalnızca bir tedavi görmüş olan Velcade-ile-tedavi edilen hastalar alt grubunda, %51 en az bir kısmi yanıt ulaştı.

Velcade ile ilk yanıt için medyan süre 6 haftadır. APEX çalışmasında yanıt veren 135 kişiden, yanıt verenlerin %66'sı azami M-protein düşüşüne 4 kür içinde veya sonrasında ulaştı. Dolayısıyla tedaviye en iyi yanıt sıklıkla sürdürülen tedavi ile elde edilmektedir (bu çalışmada yanıt veren hastalar medyan 10 kür aldı).

APEX çalışmasında yanıt süresi %100 M-protein düşüşü elde eden hastalarda, % 50'den fazla ancak % 100'den az düşüş elde eden hastalara göre daha iyi idi. Araştırmayı düzenleyen ve artık neredeyse iki yıllık verilere sahip olan araştırmacılar hastaların daha uzun süreli Velcade tedavisi ile daha iyi yanıt ulaştıkları sonucuna vardılar.

Otolog Kök Hücre Nakli ile İyileştirme Tedavisi

Fransız IFM grubu tarafından gerçekleştirilen ve *Blood* dergisinde yayınlanan (Roussel ve ark. *Blood*, 7 Ocak 2010; 115:1) bir Faz II çalışmasında, hastalar Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN) öncesinde iyileştirme rejimi olarak Velcade (1 mg/m² x 4) ve melfalan (200 mg/m²) aldılar. Eşleştirilmiş bir kontrol analizi yürütülerek, Velcade artı yüksek dozda



melfalan alan hastalar ile sadece yüksek dozda melfalan (HDM) alan hastalar karşılaştırıldı. Hastalar indüksiyon tedavisine verdikleri yanıt ve indüksiyon tipine göre eşleştirildi. Tam yanıt oranı, indüksiyon tedavisine bakılmaksızın iyileştirilme rejimi olarak Velcade artı HDM alan hasta grubunda daha yüksekti. Bu sonuçlar, Velcade artı HDM rejiminin güvenli ve ümit vaat eden bir iyileştirme rejimi olduğunu göstermektedir. Bu iyileştirme rejiminin tek başına HDM'ye kıyasla daha üstün olup olmadığını daha etraflıca değerlendirmek için randomize çalışmalar devam etmektedir.

Konsolidasyon Tedavisi

Bir İtalyan faz III çalışmasında, çift OKHN öncesinde ve sonrasında indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi olarak Velcade, talidomid ve deksametazon (VDT) verildi. Başka bir çalışmada, hem indüksiyon hem de konsolidasyon tedavisinin bir parçası olarak ve OKHN-sonrası idame tedavisi olarak çift OKHN'ye VDT dâhil edilmesi, yüksek riskli hasta alt-grubunda ilerlemesiz ve genel sağkalım süresinin artmasıyla sonuçlandı. Ancak, del(17p)-pozitif hastalarının tedavisinde Velcade-bazlı

rejimlerin ve OKHN'nin oynadığı rol, şimdiye kadar araştırılanlardan daha büyük örneklem büyüklüklerinde dikkatlice değerlendirilmelidir.

İdame Tedavisi

Pek çok çalışmada, OKHN sonrasında idame rejimi olarak Velcade tek başına, deksametazon ile kombinasyon halinde ve diğer ilaçlarla kombinasyon halinde araştırılmıştır. Yeni tanı konmuş miyelom hastalarında Velcade, doksorubisin, deksametazon (PAD) rejimini, vinkristin, doksorubisin, deksametazon (VAD) ve bunu takiben HDM uygulaması ve Velcade veya talidomid ile idame rejimini karşılaştıran ve ASH 2010'da sunulan randomize faz III HOVON GMMG-HD4 çalışmasında, Velcade'nin daha üstün ilerlemesiz sağkalım ve daha iyi genel sağkalım sağladığı sonucuna varılmıştır.

Yaşlılarda VTP veya VMP sonrasında VT veya VP idamesi kullanılarak gerçekleştirilen İspanyol randomize faz III çalışmasında, yeni tanı konmuş hastalar ASH 2011'de sunulmuştur. Hem VT hem de VP tedavisi, tam yanıt oranını %24'ten %42'ye yükseltmiştir.

Proteazom inhibitörleri – Gelecekteki Yönelimler

Pek çok yeni proteazom inhibitörü geliştirilmekte olup, halihazırda klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Özellikle belirtilmesi gereken, yeni tanı konmuş ve nükseden / dirençli miyelom hastaları için yürütülen erken çalışmalarda hem tek başına hem de diğer ilaçlarla kombinasyon halinde araştırılmakta olan oral (intravenöz veya subkütanöz olandan ziyade) proteazom inhibitörü MLN9708'dir.



2012'de klinik uygulamada VELCADE® kullanımı

■ Birinci basamak tedavi ayarlaması:

Sayırsız çalışmada, Velcade'nin sadece mel-falan/prednizon ile kombinasyon halinde değil, aynı zamanda deksametazon; siklofosamid artı deksametazon (VCD, aynı zamanda CyBorD olarak da bilinir); Doksil (pegile lipozomal doksorubisin) artı deksametazon (VDD); talidamid artı deksametazon (VDT); lenalidomid (Revlimid) artı deksametazon (VRD) ile kombinasyon halindeki, ayrıca diğer kombinasyonlardaki etkinliğini gösterilmiştir.

Sizin durumunuza en uygun kombinasyonu ve stratejiyi doktorunuzla konuşmanız önemlidir. Seçim yapılırken, oto-transplantasyon planlanıp planlanmadığı, yüksek riskli kromozom

özelliklerinin (t(4;14); t(14;16); t(14;20); del 17p) olup olmadığı, böbrek problemlerinin olup olmadığı, altta yatan nöropati, ya da kan pıhtısı oluşumu eğilimi olup olmadığı gibi pek çok faktör dikkate alınır. Buna ek olarak, personel tercihi her zaman anahtar bir bileşendir.

■ Konsolidasyon, idame ve nüks de dahil olmak üzere, diğer hastalık ayarlamaları:

Bu ayarlamalarda, yukarıda tartışıldığı gibi, çeşitli kombinasyonların ve sıralamaların etkili olduğu gösterilmiştir. Detayları doktorunuzla konuşmalısınız.

Şunu belirtmek gerekir ki, APEX çalışmasından elde edile takip verilerine göre, farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan nüks eden miyelom hastalarında bortezomib aktif tiroid olduğunu ve iyi tolere edilmektedir. Etkinlik/güvenlilik, hiç böbrek yetmezliği olmaması/hafif yetmezlik olmasına kıyasla şiddetli ile orta şiddette böbrek yetmezliğinden büyük ölçüde etkilenmemiştir. Diğer pek çok çalışma da, Velcade'nin böbrek yetmezliği olan hastalar için güvenli ve etkili olduğunu doğrulamıştır.

Çoklu faz III çalışmalarını değerlendirirken, Maurizio Zangari ve ark. 2009 ASH poster sunumunda, bortezomib ile ilişkilendirilen düşük bir venöz tromboembolizm (VTE) riski olduğu ve yüksek VTE riskiyle ilişkilendirilen IMiD-bazlı rejimlerle kombinasyon halinde kullanılan bortezomibin potansiyel bir koruyucu etki sağladığı sonucuna varmışlardır.

VELCADE®'in olası yan etkileri nelerdir?

Genellikle, Velcade ile ilişkilendirilen yan etkilerin çoğu idare edilebilir ve önceden kestirilebilir. Burada en önemli yan

etkiler tanımlanmaktadır. Doktorunuz veya hemşireniz bunlar ve diğer olası yan etkiler hakkında size daha detaylı bilgi verebilirler.

Unutmayın, sağlığınızda HERHANGİ bir değişiklik hissederseniz, doktorunuz veya hemşireniz ile konuşun.

Periferik nöropati

Periferik nöropati (PN) tedavinin eller, ayaklar, bacaklar ve/veya kollardaki sinirleri etkilediği ciddi bir durumdur. PN belirtileri eller, ayaklar, bacaklar ve/veya kollarda hissizlik, karıncalanma ve hatta ağrıyı içerir. Bazı hastalar, monoklonal proteinin etkilerinde ve/veya daha önceki multipl miyelom tedavilerinde PN yaşamış olabilirler. Daha önceden mevcut olan bu tablo ile Velcade almaya başlarsanız, durumunuzdaki kötülemeyi hemen doktorunuza bildirebilmeniz için, yaşadığınız rahatsızlığın boyutuna özel dikkat göstermeniz bilhassa önem taşımaktadır. Tespit edilip, uygun şekilde yönetilirse, nöropati sıklıkla geri döndürülebilir.

Subkütanöz Velcade (SQ), IV Velcade'ye kıyasla çok daha az PN'ye sebep olur. IFM çalışmasında SQ Velcade alan hastalarda herhangi bir şiddette PN görülme oranı %38 iken, IV Velcade alan hastalarda herhangi bir dereceden PN görülme oranı %53 idi. SQ Velcade alan hastaların sadece %6'sı derece 3 veya 4 PN yaşarken (1 en düşük, 4 en yüksek derece), IV hastalarının %16'sı derece 3 veya 4 PN yaşadı. SQ Velcade aynı zamanda gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri de (mide bulantısı, kabızlık/ishal) azaltmış olabilir.

Periferik Nöropatinin Önlenmesi ve Tedavisi

Bu tabloda yeni veya kötüleyen belirtiler

yaşamınız halinde hekiminiz ile temasa geçmeniz şiddetle tavsiye olunur, zira erken tespit ve doz değişikliği periferik nöropatinin ilerlemesini önleyebilir. Hekiminizi haberdar etmeniz, Velcade dozu veya zamanlamasında uygun değişikliklerin yapılmasını da mümkün kılar.

Velcade dozu ve zamanlamasında yapılan değişiklikler için çok detaylı önerilerin mevcut olduğunu bilmelisiniz (bkz. Tablo 1 ve 2). Anahtar prensipler şunlardır:

■ Özellikle herhangi bir anlamlı ağrı gelişirse (*derece 2 tabir edilen*), ilerleyici nöropatiden kaçının. Nöropati geri döndürülebilir olsa da, tamamen değil de kısmen geri döndürülme olasılığı vardır. Önleme en iyi yaklaşımdır. Bu, erken ve proaktif doz ve/veya zamanlama değişiklikleri yapmayı gerektirir.

■ Uygulama doz/zamanlaması/yöntemi ile ilgili değişiklik opsiyonlarını doktorunuzla konuşun. Temel değişiklik tipleri şunlardır:

1. Doz azatımı: Bu adım adım yapılır:
 - Tam doz: 1.3 mg/m² vücut yüzeyi alanı
 - İlk doz azatımı: 1.0 mg/m²
 - Yarım doz: 0.7 mg/m²
2. Haftada bir gün opsiyonu: Yakın zamanda yapılan pek çok çalışma, standart haftada 2 gün zamanlamasındansa haftada 1 gün Velcade kullanımının tam etkinlik saplayabildiğini (bugün kullanılan temel kombinasyonların bazılarıyla) ve derece 2 ve daha yüksek derecede nöropati riskini anlamlı ölçüde azaltabildiğini göstermiştir.
3. SQ (subkütanöz) uygulama opsiyonu.





Bitkinlik

Bitkinlik Velcade tedavisiyle sıklıkla ilişkilendirilen bir yan etkidir. Bitkinlik genellikle şiddetli değilse de, otomobil dâhil, makine kullanıyorsanız dikkatli olmanız tavsiye edilir.

Bitkinliğin Önlenmesi ve Tedavisi

Bitkinlik ile baş etme, hekiminiz tarafından belirlenen destekleyici bakımı içerebilir. Bitkinliğin etkileri aşağıdakiler yardımı ile asgariye indirilebilir:

- Orta düzeyde faaliyet
- Sağlıklı diyet ve uygun sıvı alınması
- Yeterince istirahatla birlikte düzenli uyku alışkanlığı
- Bitkinlik hususlarını ele almak için doktorunuz veya tedavi sağlayıcınıza düzenli planlanmış ziyaretler.

Bulantı

Velcade alırken bulantı ortaya çıkabilir ve dehidrasyona (sıvı kaybı) neden olması halinde buna baş dönmesi, sersemlik ve bayılma eşlik edebilir. Dehidratasyon tıbbi tedavi gerektirebilir.

Bulantının Önlenmesi ve Tedavisi

Kusmanın neden olduğu dehidratasyonun önlenmesi için önlemler alınmalıdır. Yeterli miktarda su ve diğer sıvılardan

tüketmeli ve baş dönmesi, sersemlik veya bayılma yaşayacak olursanız, tıbbi yardım istemelisiniz. Hekiminiz anti-emetik ilaçlar (kusmayı önlemek için) veya gerektiğinde damar yolu ile sıvı telafisi uygulamasına gidebilir.

İshal

Velcade almakta iken ishal ortaya çıkabilir. Aşırı veya inatçı ishalin neden olduğu dehidratasyona bağlı olarak baş dönmesi, sersemlik veya bayılma görülebilir.

İshalin Önlenmesi ve Tedavisi

Aşırı veya inatçı ishalin neden olduğu sıvı kaybını önlemek için önlemler alınmalıdır. Yeterli miktarda sıvı tüketerek uygun düzeyde sıvı almayı sağlamalı ve baş dönmesi, sersemlik veya bayılma yaşamanız halinde tıbbi yardım istemelisiniz. Hekiminiz anti-diyare ilaçları ve gerektiğinde damar yolu ile sıvı telafisi uygulamasına gidebilir.

Azalmış Trombosit Düzeyleri

Velcade almakta olan hastalar sıklıkla trombositopeni – kanda trombositlerin düzeyinin düşmesi – adı verilen bir durum yaşayabilirler. Trombositler kanın pıhtılaşmasına yardımcı olurlar; trombositlerin azalması çürümeler, kanama ve iyileşmenin yavaşlamasına yol açabilir. Trombosit düzeyleri tedavi ile düşer, ancak bir sonraki kürün başlangıcında başlangıç değerlerine geri dönerler.

Trombosit Düzeyinin Düşmesinin Önlenmesi ve Tedavisi

Aşırı çürüme veya kanama yaşayacak olursanız, hekiminizi bilgilendirmeniz gerekir. Tedavisi, hekiminizin kararına bağlı olarak, trombosit transfüzyonunu içerebilir.

Düşük Kan Basıncı

Velcade aldıktan sonra kan basıncında bir düşüş ortaya çıkabilir. Bayılma veya düşük kan basıncı öykünüz mevcutsa veya kan basıncının düşmesine neden olabilecek ilaçlar almaktaysanız (antihipertansif ilaçlar gibi), Velcade almaya başlamadan önce durumunuzu doktorunuza söylemeniz önem taşımaktadır. Baş dönmesi, özellikle de yatar durumdan hızla oturur duruma veya ayağa kalkıldığında ortaya çıkıyorsa, düşük kan basıncının bir belirtisi olabilir.

Düşük Kan Basıncının Önlenmesi ve Tedavisi

Baş dönmesi, sersemlik veya bayılma yaşayacak olursanız tıbbi yardım istemelisiniz. Otomobil dâhil, makine kullanırken dikkatli olmanız tavsiye edilir. Sıvı kaybını önlemek için önlemler almalısınız (örneğin, çok su içmek), doktorunuz da düşük kan basıncının tedavisi için ilaç uygulayabilir. Aldığınız diğer ilaçlar, özellikle de hipertansiyon tedavisi için aldığınız ilaçlar hakkında doktorunuzu bilgilendirmeniz de önem taşımaktadır.

Velcade'nin Diğer Yan Etkileri

Velcade ile başka yan etkiler de ortaya çıkabilecek olup, bunlar baş ağrısı, uykusuzluk, nadiren döküntü, ateş, öksürük, sırt ağrısı ve kas kramplarını içerir. Sağlığınızda herhangi bir değişikliğin farkına vardığınızda, doktorunuz, hemşireniz veya sağlık ekibinden başka birisi ile konuşmanız gerektiğini unutmayın.

VELCADE® dozunun azaltılması tedavinin etkililiğini değiştirir mi?

Doktorunuz veya sağlık çalışanı ile açık bir iletişim kurmak ve Velcade tedavi şemanızı

idame ettirmek için düzenli randevulara riayet etmek önem taşımaktadır. Doktorunuz, yaşadığınız belli bir yan etki ile baş etmek için genel bir planın parçası olarak Velcade dozunuzu değiştirmeyi seçebilir. Önerilen başlangıç Velcade dozu 1.3 mg/m²'dir. Bununla beraber, doktorunuzun denemesi muhtemel ilk doz düşürme olan 1.0 mg/m²'lik daha düşük bir dozun da multipl miyeloma karşı etkili olduğu bulunmuştur. Bu dozların ikisinin de incelendiği küçük çalışmada, iki dozun etkililiği arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Doktorunuz bir yan etkinin şiddetini azaltmak için, tedaviye devam etmeden önce planlanmış bir doz uygulamasını atlamayı da seçebilir.

Çalışmalar, Velcade'nin diğer anti-miyelom ajanlarla kombinasyon halinde haftalık bir programla uygulanmasının, etkililikte



anlamalı bir azalma olmaksızın özellikle periferik nöropati gibi yan etkilerde azalma sağladığını göstermiştir.

Terimler ve Tanımlar

Alkilyleyici ajan: Kansere hücrelerinin DNA'yı kopyalama yeteneklerini engelleyerek çoğalmalarını ve bölünmelerini önleyen bir ajan.

Anemi: Kan akımında alyuvar hücrelerinin düzeyinin düşük olması.

Otokrin: Büyüme faktörünün hem bir hücre tarafından oluşturulduğu (miyelom gibi), hem de pozitif bir otokrin halka oluşturmak suretiyle miyelom hücre büyümesini uyurabildiği süreç. Benzer şekilde, bir parakrin halkasında, miyelomu çevreleyen mikro-çevre tarafından oluşturulan faktörler miyelomu uyurabilir. Uyarılam miyelom hücreleri, mikro-çevresel hücreleri de uyurabilen faktörler oluştururlar.

Kemik iliği: Al ve akyuvar ve trombositleri oluşturan, çoğu büyük kemiklerde bulunan bir yumuşak, süngerli doku.

Hücre: Yaşamın en küçük birimi. Her bir vücut organı milyonlarca mikroskobik hücreden oluşur.

Enzim: Süreçte kendisi değişikliğe uğramadan, diğer maddelerin kimyasal reaksiyonlarına neden olan bir tür protein.

FISH: Floresan In Situ Hidridizasyon, araştırmacıların kromozomlardaki spesifik DNA dizinlerinin yerlerini belirlemesini sağlayan bir prosedürdür.

IMiD: İmmünmodülatör (bağışıklık sistemini düzenleyici) ilaç.

Monoklonal protein (M protein): Mielom hücreleri tarafından oluşturulan, kemikte ve kemik iliğinde birikerek kemik ve kemik iliğine zarar veren anormal bir protein. Yüksek M protein düzeyi, miyelom hücrelerinin çok sayıda mevcut olduğuna işaret eder.

Multipl miyelom: Kemik iliğindeki plazma hücrelerinden kaynaklanan bir kanser. Multipl miyelom bulunan hastalardaki plazma hücreleri kemik, kemik iliği ve diğer organlara zarar verebilen, anormal antikolar oluştururlar.

Nöropati: Eller, ayaklar, bacaklar ve/veya kolları uyuşma, karıncalanma ve/veya ağrı.

Plazma hücresi: Antikor oluşturan bir akyuvar hücre türü.

Plazmasitoma: Kanseri plazma hücrelerinden oluşan bir tümör.

Trombosit: Pıhtılaşmaya yardımcı olan ve yeri geldiğinde hasarlı kan damarlarının onarılmasına yardım eden, kanın bir elemanı.

Proteazom: Hasarlı ve istenmeyen proteinleri ve hasarlı olmayıp hücre içinde yıkımları gereken proteinleri parçalayan bir ortak (veya kompleks) enzimler grubu. Bu döngü veya proteinlerin "geri-dönüştürülmesi" hücre içinde dengeyi sürdürülmesi için önemlidir ve hücre büyümesi dahil çeşitli fonksiyonların düzenlenmesine yardımcı olur.

Proteazom inhibitörü: Proteazomların normal fonksiyonuna etki eden tüm ilaçlar.

Protein: Bir hücrenin ana bileşenleri olan bir grup bileşik.

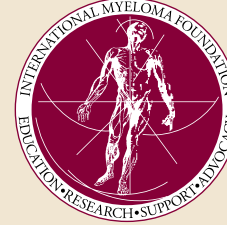
Alyuvar: Akciğerlerden tüm vücuda oksijen taşıyan kan hücreleri.

Yan etki: Bir ilaçla tedavinin neden olduğu bir etki. Terim genellikle istenmeyen bir etkiyi ifade eder, ancak bazı yan etkiler yararlı olabilir.

Trombositopeni: Kanda trombosit düzeyinin düşük olması. Bu düşük düzeyler çürüme veya kanamaya ve yanı sıra yara iyileşmesinin gecikmesine neden olabilir.

Akyuvar: Kemik iliği tarafından oluşturulan, enfeksiyon ve/veya hastalıkla savaşa yardımcı olan bir hücre.

IMF Hakkında



1990 yılında kurulan Uluslararası Myelom Kurumu (International Myeloma Foundation, IMF) dünyadaki en eski ve en büyük miyelom yardım derneğidir. IMF, 120 ülkedeki 200,000'den fazla üyesiyle, miyelom hastalarına, ailelerine ve tıp camiasına hizmet vermektedir. IMF, **Araştırma, Eğitim, Destek ve Avukatlık** alanlarında geniş bir program yelpazesine sahiptir:

ARAŞTIRMA IMF, global işbirlikçi miyelom araştırmasının lideridir. IMF, bir tedavinin seyir planını çıkaran, bir sonraki yenilikçi araştırmacı kuşağına yol gösteren ve daha iyi bir bakımla insanların yaşamını iyileştiren Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) aracılığıyla, dünyanın önde gelen uzmanlarını en başarılı ve benzersiz şekilde bir araya getirir.

EĞİTİM IMF'nin eğitim seminerleri ve atölye çalışmaları, miyelom hastalarına ve ailelerine, doğrudan miyelom araştırmacılarından ve pratisyen klinisyenlerden güncel bilgiler ulaştırır. Yüzden fazla yayını barındıran kütüphanemiz her yıl güncellenir ve ihtiyacı olan herkese ücretsiz olarak açıktır.

DESTEK IMF, 150'den fazla destek grubunu içeren bir ağı sahiptir ve kendi topluluklarında bu gruplara öncülük etmeye gönüllü olan yüzlerce kadın ve erkeğe eğitim sağlar. 800-452-CURE (2873) numaralı ücretsiz Yardım Hattımız, her yıl binlere ailenin sorularını yanıtlamakta ve bu ailelere bilgi ve destek vermektedir.

AVUKATLIK IMF Avukatlık programı, miyelom camiasını etkileyen kritik sağlık meselelerinde savunma yapmak için bireylere kılavuzluk eder. IMF, oral kanser tedavileri için sigorta teminatında eşitliği savunmak üzere Hastalar İçin Eşit Erişim Koalisyonu'na (PEAC) önderlik etmektedir.

IMF'nin, önleme ve tedaviye yönelik çalışırken, miyelom hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmeye nasıl yardım ettiğiyle ilgili daha fazla bilgi edinin.
800-452-2873, 818-487-7455 numaralı telefonu arayarak bizimle irtibata geçin veya **myeloma.org** adresini ziyaret edin.

Yaşamı Geliştirmek • Şifayı Ararken