

בריאנזי®

ליסוקבטג'ין מרלאוסל

מדריך
לצוות הרפואי

 Bristol Myers Squibb®

בריאנזי® מדריך לצוות הרפואי

תוכן עניינים

רשימת טבלאות.....	3
רשימת קיצורים.....	3
1. מבוא.....	4
2. אמצעים נוספים למזעור הסיכון.....	4
3. נקודות חשובות שיש לשקול טרם מתן בריאנזי.....	5
4. מעקב אחר המטופלים לאחר מתן בריאנזי.....	6
5. סיכונים הכרוכים בטיפול בתכשיר בריאנזי.....	7
6. תסמונת שחרור ציטוקינים.....	7
6.1 סימנים ותסמינים של תסמונת שחרור ציטוקינים.....	7
6.2 טיפול בתסמונת שחרור ציטוקינים.....	8
7. רעילות נוירולוגית לרבות ICANS.....	11
7.1 סימנים ותסמינים של רעילות נוירולוגית לרבות ICANS.....	11
7.2 דירוג אירועי רעילות נוירולוגית.....	11
7.3 טיפול ברעילות נוירולוגית לרבות ICANS.....	11
8. שירות לבדיקת טרנסגן (TRANSGENE) בממאירויות משניות.....	16
9. ייעוץ למטופלים.....	17
10. דיווח על תופעות לוואי.....	18
11. פרטי התקשרות עם החברה.....	19
12. מקורות מידע.....	19

רשימת טבלאות

- טבלה 1:** הנחיות לדירוג תסמונת שחרור ציטוקינים ולטיפול בה.....9
- טבלה 2:** הנחיות לדירוג רעילות נירולוגית (NT) לרבות ICANS ולטיפול בה.....12

רשימת קיצורים

הגדרה	קיצור
החברה האמריקאית להשתלות ולטיפול תאי	ASTCT
קולטן אנטיגן כימרי	CAR
cluster of differentiation	CD
קריטריונים לתופעות לוואי לפי הטרמינולוגיה המקובלת	CTCAE
תסמונת שחרור ציטוקינים	CRS
החברה האירופית להשתלת דם ומח עצם	EBMT
אלקטרואנצפלוגרם	EEG
ריכוז החמצן הניתן בשאיפה	FiO ₂
איש צוות רפואי	HCP
תסמונת רעילות עצבית הקשורה לתאי חיסון אפקטוריים	ICANS
אנצפלופתיה הקשורה לתאי חיסון אפקטוריים	ICE
לחץ תוך-גולגולתי	ICP
מתן תוך-ורידי	IV
נוגדן מונוקלונלי	mAb
מקטע משתנה המורכב משרשרת יחידה	scFv

1. מבוא

בריאנזי (ליסוקבטג'ין מרלאוסל) הוא תכשיר המבוסס על תאים עצמיים שעברו שינוי גנטי, המכונים נגד CD19 (cluster of differentiation), אשר מכיל תאי T מטהורים מסוג CD8+ ו-CD4 שיעברו התמרה בנפרד מחוץ לגוף (*ex vivo*) באמצעות וקטור לנטי-ויראלי נטול יכולת שכפול המבטא קולטן אנטיגן כימרי (CAR) נגד CD19 הכולל אזור קישור של מקטע משתנה המורכב משרשרת יחידה (scFv), שנגזר מנוגדן מונוקלונלי הספציפי ל-CD19 ממקור עכבר (mAb; FMC63), וחלק מאזור פנימי (endodomain) קו-סטימולטורי של 4-1BB, ואזורי איתות של שרשרת CD3 zeta (ζ), וקולטן לגורם גדילה אפידרמלי מקוצר נטול תפקוד.

בריאנזי מכיל תאי T חיוניים חיוביים ל-CAR בהרכב מוגדר של מרכיבי התאים CD8+ ו-CD4. כל בקבוקון של מרכיב בנפח 4.6 מ"ל מכיל ליסוקבטג'ין מרלאוסל בריכוז ספציפי לאצווה של תאי T עצמיים שעברו שינוי גנטי לצורך הפקת תאי T חיוניים חיוביים ל-CAR המבטאים anti-CD19. התכשיר הרפואי ארוז בבקבוקון אחד או במספר בקבוקונים המכילים תרחיף תאים של $10^6 \times 322 - 10^6 \times 70$ תאי T חיוניים חיוביים ל-CAR ($10^6 \times 1.1 - 10^6 \times 70$ תאי T חיוניים חיוביים ל-CAR/מ"ל) עבור כל מרכיב המורחף בתמיסת שימור בהקפאה. בריאנזי מאושר להתוויות המצוינות בעלון לרופא הישראלי.

2. אמצעים נוספים למזעור הסיכון

מדריך זה הוא חלק מהאמצעים הנוספים למזעור הסיכונים הקשורים לטיפול בתכשיר בריאנזי ומכיל מידע לגבי תופעות לוואי נבחרות הקשורות לבריאנזי, כגון תסמונת שחרור ציטוקינים (CRS), רעילויות ניורולוגיות לרבות תסמונת רעילות ניורולוגית הקשורה לתאי חיסון אפקטוריים (ICANS), וממאירות משנית ממקור תאי T.

אלו אינן כל תופעות הלוואי הקשורות לבריאנזי. למידע נוסף, יש לעיין בעלון לרופא הישראלי.

בתי חולים ומרכזים רפואיים רשאים לנפק בריאנזי רק אם הם מוסמכים בהתאם לתוכנית ההפצה המבוקרת שנקבעה, באמצעות וידוא כי:

- במרכז הרפואי קיימת גישה מיידית למנה אחת של טוסיליזומאב למטופל טרם עירוי בריאנזי. למרכז הרפואי חייבת להיות גישה למנה נוספת של טוסיליזומאב בטווח של 8 שעות ממתן כל מנה קודמת. במקרה חריג שבו טוסיליזומאב אינו זמין, יש לוודא טרם העירוי כי קיימים במרכז הרפואי אמצעים חלופיים המתאימים לטיפול ב-CRS במקום טוסיליזומאב.
 - אנשי צוות רפואי (HCPs) המעורבים בטיפול במטופל השלימו את תוכנית ההדרכה.
 - אנשי צוות רפואי הצפויים לרשום, לנפק ולתת בריאנזי למטופל חייבים להשלים את תוכנית ההדרכה באמצעות קבלת מידע בהתאם לתוכנית ההדרכה המוסכמת לאנשי צוות רפואי.
- הוראות מפורטות לגבי ההכנה ותהליך ההפשרה של בריאנזי ניתנות במדריך להכנה ולמתן התכשיר.

3. נקודות חשובות שיש לשקול טרם מתן בריאנזי

על מנת למזער את סיכוני הבטיחות הקשורים לטיפול בבריאנזי, מרכזי הטיפול חייבים ליישם את אמצעי מזעור הסיכונים, כמפורט במדריך זה, טרם הזמנת בריאנזי.

מתן בריאנזי חייב להתבצע במרכז רפואי שעבר הסמכה לטיפול זה.

בתי החולים והמרכזים הרפואיים הרלוונטיים חייבים לוודא כי מנה אחת של טוסיליזומאב (לשימוש במקרה של CRS) זמינה לשימוש מייד במרכז הרפואי טרם העירוי. למרכז הרפואי חייבת להיות גישה למנה נוספת של טוסיליזומאב בטווח של 8 שעות ממתן כל מנה קודמת.

במקרה חריג שבו טוסיליזומאב אינו זמין, יש לוודא טרם העירוי כי קיימים אמצעים חלופיים המתאימים לטיפול ב-CRS במקום טוסיליזומאב.

הטיפול בבריאנזי אמור להתבצע תחת הכוונה והשגחה של איש צוות רפואי המנוסה בטיפול בממאיריות המטולוגיות, ושעבר הכשרה בנושא אופן מתן בריאנזי ואופן הטיפול בחולים המטופלים בתכשיר זה.

באחריותו של המרכז הרפואי לוודא כי מדריך זה, כמו גם המדריך להכנה ולמתן התכשיר והכרטיס למטופל יינתנו לכל אנשי הסגל הרלוונטיים.

לאור הסיכונים הקשורים לטיפול בבריאנזי, יש לדחות את העירוי אם המטופלים סובלים מאחד מהמצבים הבאים:

- תופעות לוואי חמורות שלא חלפו (במיוחד תופעות ריאתיות, תופעות לבביות או לחץ דם נמוך), לרבות תופעות לוואי שהתרחשו לאחר טיפולי כימותרפיה קודמים.
- זיהומים פעילים בלתי נשלטים, או מחלות דלקתיות.
- מחלת שתל-נגד-המאכסן פעילה.

4. מעקב אחר המטופלים לאחר מתן בריאנזי

יש לעקוב אחר המטופלים 2 עד 3 פעמים במהלך השבוע הראשון לאחר העירוי לזיהוי סימנים ותסמינים של CRS, תופעות נירולוגיות ותופעות לוואי אחרות. על הרופאים לשקול אשפוז עם הופעת הסימנים או התסמינים הראשונים של CRS ו/או תופעות לוואי נירולוגיות.

תדירות המעקב לאחר השבוע הראשון תיקבע לפי שיקול דעתו של הרופא, והמעקב יימשך לפחות 4 שבועות מיום קבלת העירוי.

יש להנחות את המטופלים להישאר בקרבת המרכז הרפואי המטפל במהלך לפחות 4 שבועות מיום קבלת העירוי.

יש לייעץ למטופלים לפנות מיידית לקבלת עזרה רפואית אם יופיעו סימנים ותסמינים של CRS ו/או רעילות נירולוגית בכל עת, ולקבל טיפול ללא דיחוי.

המטופלים צריכים להיות במעקב לאורך כל החיים לצורך אבחון ממאירויות משניות. החברה האירופית להשתלת דם ומח עצם (EBMT) מנהלת מאגר מידע למעקב אחר מטופלים שקיבלו בריאנזי. על אנשי הצוות הרפואי ליידע את המטופלים לגבי חשיבות ההצטרפות למאגר מידע מסוג זה ולעודד את המטופלים להירשם למאגר המידע המנוהל על ידי EBMT באמצעות הרופא המטפל לאחר הטיפול בבריאנזי, לצורך מעקב ארוך טווח אחר בטיחות ויעילות, למשך עד 15 שנים לאחר העירוי.

5. סיכונים הכרוכים בטיפול בתכשיר בריאנזי

תסמונת שחרור ציטוקינים (CRS), לרבות תגובות קטלניות או מסכנות חיים, עלולה להופיע לאחר קבלת העירוי. עם הופעת הסימן הראשון ל-CRS, יש להתחיל בטיפול תומך, באמצעות טוסיליזומאב או טוסיליזומאב בשילוב עם קורטיקוסטרואידים, כמתואר בטבלה 1.

רעילויות נוירולוגיות, לרבות ICANS, העלולות להיות קטלניות או מסכנות חיים, הופיעו לאחר הטיפול בבריאנזי, לרבות במקביל ל-CRS, לאחר ש-CRS חלפה, או בהיעדר CRS. אם קיים חשד לרעילות נוירולוגית, יש לטפל בה לפי ההמלצות בטבלה 2.

תאי ה-CAR-T בבריאנזי ממשיכים להתרבות לאחר מתן טוסיליזומאב וקורטיקוסטרואידים.

ממאירויות משניות ממקור תאי T, לרבות ממאירויות חיוביות לקולטן אנטיגן כימרי (CAR), דווחו בטווח של שבועות ועד מספר שנים לאחר טיפול בממאירויות המטולוגיות באמצעות תאי CAR T המכונים נגד CD19. דווחו מקרי מוות. יש לעקוב אחר המטופלים לאבחון ממאירויות משניות לאורך כל החיים.

6. תסמונת שחרור ציטוקינים

6.1 סימנים ותסמינים של תסמונת שחרור ציטוקינים

תסמונת שחרור ציטוקינים היא רעילות שאינה ספציפית לאנטיגן, אשר מופיעה כתוצאה משפעול גבוה של מערכת החיסון הנובע ממנגנון הפעולה של בריאנזי¹. טווח התסמינים הקליניים ומידת החומרה של CRS נעים מתסמינים דמויי שפעת קלים עד כשל רב-מערכתי. חום הוא סימן ההיכר של CRS. מחלות רקע עלולות להפוך את הטיפול ב-CRS למורכב יותר. עבור CRS חמורה או מסכנת חיים, יש לשקול מעקב וטיפול תומך ברמת היחידה לטיפול נמרץ.

במחקרים קליניים, הביטויים השכיחים ביותר של CRS, אשר נצפו במטופלים שקיבלו בריאנזי, כללו חום, לחץ דם נמוך, טכיקרדיה, צמרמורת, היפוקסיה, כאב ראש ותשישות.

לתיאור מקיף יותר של התמונה הקלינית של CRS כפי שנצפתה בניסויים הקליניים בבריאנזי יש לעיין בעלון לרופא הישראלי בסעיף 4.4 (אזהרות מיוחדות ואמצעי זהירות לשימוש) ובסעיף 4.8 (תופעות בלתי רצויות).

6.2 טיפול בתסמונת שחרור ציטוקינים

- יש לעקוב אחר המטופלים לזיהוי סימנים ותסמינים של CRS 2 עד 3 פעמים במהלך השבוע הראשון לאחר העירוי. תדירות המעקב לאחר השבוע הראשון תיקבע לפי שיקול דעתו של הרופא, והמעקב יימשך לפחות 4 שבועות מיום קבלת העירוי.
- יש לייעץ למטופלים לפנות מיידית לקבלת עזרה רפואית אם יופיעו סימנים או תסמינים של CRS בכל עת.
- יש לזהות CRS על סמך התמונה הקלינית. יש לשקול סיבות אחרות לחום, להיפוקסיה וללחץ דם נמוך ולטפל בהן. יש לשקול לימפופהיסטיוציטוזיס המופאגוציטיט/תסמונת שפעול מקרופאגים במטופלים עם CRS חמורה או שאינה מגיבה לטיפול.
- עם הופעת הסימן הראשון ל-CRS, יש להתחיל בטיפול תומך, באמצעות טוסיליזומאב או טוסיליזומאב בשילוב עם קורטיקוסטרואידים, כמצוין **בטבלה 1**.
- במקרה חריג שבו טוסיליזומאב אינו זמין, יש לוודא טרם העירוי כי קיימים אמצעים חלופיים מתאימים לטיפול ב-CRS במקום טוסיליזומאב.
- מטופלים החווים CRS צריכים להיות במעקב צמוד לתפקוד הלב והאיברים עד אשר התסמינים יחלפו.
- עבור CRS חמורה או מסכנת חיים, יש לשקול מעקב וטיפול תומך ברמת היחידה לטיפול נמרץ.
- אם קיים חשד לרעילות נירולוגית נלווית במהלך CRS, יש לתת:
 - קורטיקוסטרואידים לפי נוהל ההתערבות האגרסיבית יותר בהסתמך על דרגות ה-CRS והרעילות הנירולוגית **בטבלה 1** וב**טבלה 2**;
 - טוסיליזומאב לפי דרגת ה-CRS **בטבלה 1**;
 - תרופה נוגדת פרכוסים לפי דרגת הרעילות הנירולוגית **בטבלה 2**.

טבלה 1: הנחיות לדירוג תסמונת שחרור ציטוקינים ולטיפול בה

דרגת CRS ¹	טוסיליזומאב	קורטיקוסטרואידים ^א
דרגה 1:		
חום	אם חלפו 72 שעות או יותר לאחר העירוי, יש לטפל בהתאם לתסמינים.	אם חלפו 72 שעות או יותר לאחר העירוי, יש לטפל בהתאם לתסמינים.
	אם חלפו פחות מ-72 שעות לאחר העירוי, יש לשקול טוסיליזומאב 8 מ"ג/ק"ג במתן תוך-ורידית לאורך שעה אחת (לא מעבר ל-800 מ"ג).	אם חלפו פחות מ-72 שעות לאחר העירוי, יש לשקול דקסמתזון 10 מ"ג במתן תוך-ורידית כל 24 שעות.

דרגה 2:		
התסמינים דורשים התערבות מתונה ומגיבים אליה. חום, צורך בחמצן ברמה הנמוכה מ-40% FiO ₂ או לחץ דם נמוך המגיב לנוזלים או למינון נמוך של זופרסור אחד, או רעילות לאיברים בדרגה 2.	יש לתת טוסיליזומאב 8 מ"ג/ק"ג במתן תוך-ורידית לאורך שעה אחת (לא מעבר ל-800 מ"ג).	אם חלפו 72 שעות או יותר לאחר העירוי, יש לשקול דקסמתזון 10 מ"ג במתן תוך-ורידית כל 12 עד 24 שעות.
		אם חלפו פחות מ-72 שעות לאחר העירוי, יש לתת דקסמתזון 10 מ"ג במתן תוך-ורידית כל 12 עד 24 שעות.

במקרה של היעדר שיפור בטווח של 24 שעות או התקדמות מהירה, יש לחזור על מתן טוסיליזומאב ולהעלות את המינון ותדירות המתן של דקסמתזון (10 עד 20 מ"ג במתן תוך-ורידית כל 6 עד 12 שעות).

במקרה של היעדר שיפור או המשך התקדמות מהירה, יש למקסם את המינון של דקסמתזון, לעבור למתילפרדניזולון במינון גבוה 2 מ"ג/ק"ג במידת הצורך. לאחר 2 מנות טוסיליזומאב, יש לשקול תרופות אימונוסופרסיביות חלופיות. אין לעבור על 3 מנות טוסיליזומאב ב-24 שעות, או 4 מנות בסה"כ.

דרגה 3:

יש לתת טוסיליזומאב 8 מ"ג/ק"ג במתן תוך-וריד לאורך שעה אחת (לא מעבר ל-800 מ"ג).	יש לתת דקסמתזון 10 מ"ג במתן תוך-וריד כל 12 שעות.	התסמינים דורשים התערבות אגרסיבית ומגיבים אליה. חום, צורך בחמצן ברמת 40% FiO ₂ ומעלה, או לחץ דם נמוך הדורש מתן וזופרסור במינון גבוה או וזופרסורים מרובים, או רעילות לאיברים בדרגה 3 או עלייה ברמות טרנסאמינזות של הכבד בדרגה 4.
--	--	--

דרגה 4:

יש לתת טוסיליזומאב 8 מ"ג/ק"ג במתן תוך-וריד לאורך שעה אחת (לא מעבר ל-800 מ"ג).	יש לתת דקסמתזון 20 מ"ג במתן תוך-וריד כל 6 שעות.	תסמינים מסכני חיים. צורך בתמיכת מכונת הנשמה, צורך בהמודיאליזה רציפה עם התקנת צנתר ורידי (veno-venous (haemodialysis), או רעילות לאיברים בדרגה 4 (למעט עלייה ברמות טרנסאמינזות של הכבד).
--	---	---

^a אם מתחילים במתן קורטיקוסטרואידים, יש להמשיך עד מתן של 3 מנות לפחות או עד אשר התסמינים יחלפו לחלוטין, ויש לשקול הפחתה הדרגתית במינון הקורטיקוסטרואיד. קיצורים: CRS, תסמונת שחרור ציטוקינים; FiO₂, ריכוז החמצן הניתן בשאיפה; IV, מתן תוך-וריד.

7. רעילות ניורולוגית לרבות ICANS

7.1 סימנים ותסמינים של רעילות ניורולוגית לרבות ICANS

הביטויים השכיחים ביותר של רעילות ניורולוגית אשר נצפו במטופלים שקיבלו בריאנזי במחקרים קליניים כללו אנצפלופתיה, רעד, הפרעה בכושר הדיבור (אפזיה), בלבול חריף (דליריום), כאב ראש, אטקסיה וסחרחורת. כמו כן, פרכוסים, ובשכיחות נמוכה, בצקת מוחית הופיעו בחולים שטופלו בבריאנזי. לתיאור מקיף יותר של התמונה הקלינית של רעילות ניורולוגית כפי שנצפתה בניסויים הקליניים בבריאנזי יש לעיין בעלון לרופא הישראלי בסעיף 4.4 (אזהרות מיוחדות ואמצעי זהירות לשימוש) ובסעיף 4.8 (תופעות בלתי רצויות). התקבלו דיווחים על אירועים קטלניים של ICANS במסגרת המעקב לאחר תחילת השיווק.

7.2 דירוג אירועי רעילות ניורולוגית

יש לעקוב אחר המטופלים לזיהוי רעילויות ניורולוגיות. דרגת הרעילות הניורולוגית נקבעת על פי האירוע הניורוטוקסי החמור ביותר שאינו ניתן לייחוס לכל גורם אחר. יש לעיין ב**טבלה 2** לתיאור דרגת הרעילות הניורולוגית לרבות התסמינים המוצגים.

7.3 טיפול ברעילות ניורולוגית לרבות ICANS

- יש לעקוב אחר המטופלים לזיהוי סימנים ותסמינים של רעילויות ניורולוגיות עד 3 פעמים במהלך השבוע הראשון לאחר העירו.
- תדירות המעקב לאחר השבוע הראשון תיקבע לפי שיקול דעתו של הרופא, והמעקב יימשך לפחות 4 שבועות מיום קבלת העירו.
- יש ליעץ למטופלים לפנות מיידית לקבלת עזרה רפואית אם יופיעו סימנים ותסמינים של רעילות ניורולוגית בכל עת.
- אם קיים חשד לרעילות ניורולוגית, יש לטפל בה לפי ההמלצות ב**טבלה 2**. יש לשלול סיבות אחרות לתסמינים ניורולוגיים, לרבות אירועים וסקולריים. יש לתת טיפול תומך ביחידה לטיפול נמרץ במקרים של רעילויות ניורולוגיות חמורות או מסכנות חיים.

- אם קיים חשד ל-CRS נלווית במהלך רעילות נזירולוגית, יש לתת:
 - קורטיקוסטרואידים לפי נוהל ההתערבות האגרסיבית יותר בהסתמך על דרגות ה-CRS והרעילות הנזירולוגית **בטבלה 1** וב**טבלה 2**;
 - טוסיליזומאב לפי דרגת ה-CRS **בטבלה 1**;
 - תרופה נוגדת פרכוסים לפי דרגת הרעילות הנזירולוגית **בטבלה 2**.

טבלה 2: הנחיות לדירוג רעילות נזירולוגית (NT) לרבות ICANS ולטיפול בה

קורטיקוסטרואידים ותרופות נוגדות פרכוסים	דרגת הרעילות הנזירולוגית לרבות התסמינים המוצגים ^a
דרגה 1*	
יש להתחיל במתן תרופות נוגדות פרכוסים שאינן מרדיוטות (כגון לבטיראצטם) למניעת פרכוסים.	קלה או אסימפטומטית.
אם חלפו 72 שעות או יותר לאחר העירוי, יש לעקוב אחר המטופל.	א
אם חלפו פחות מ-72 שעות לאחר העירוי, יש לתת דקסמתזון 10 מ"ג במתן תוך-ורידית כל 12 עד 24 שעות במשך 2 עד 3 ימים.	דירוג ב ^b ICE 7-9
	א
	רמת הכרה ירודה: מתעורר באופן ספונטני.
דרגה 2*	
יש להתחיל במתן תרופות נוגדות פרכוסים שאינן מרדיוטות (כגון לבטיראצטם) למניעת פרכוסים.	מתונה.
דקסמתזון 10 מ"ג במתן תוך-ורידית כל 12 שעות במשך 2 עד 3 ימים, או לפרק זמן ממושך יותר לטיפול בתסמינים מתמשכים. יש לשקול הפחתה הדרגתית במינון הקורטיקוסטרואיד עבור חשיפה כוללת לקורטיקוסטרואיד העולה על 3 ימים.	דירוג ב ^b ICE 3-6
	א
	רמת הכרה ירודה: מתעורר בתגובה לקול.

2009-IL-2500008

במקרה של היעדר שיפור בטווח של 24 שעות או החמרת הרעילות הניורולוגית, יש להעלות את המינון ו/או תדירות המתן של דקסמתזון עד מקסימום 20 מ"ג במתן תוך-ורידית כל 6 שעות. במקרה של היעדר שיפור לאחר 24 שעות נוספות, התקדמות תסמינים מהירה או התפתחות סיבוכים מסכני חיים, יש לתת מתילפרדניזולון (מינון העמסה של 2 מ"ג/ק"ג, ובהמשך 2 מ"ג/ק"ג בחלוקה ל-4 פעמים ביום; יש להפחית את המינון בהדרגה בטווח של 7 ימים).

דרגה 3

יש להתחיל במתן תרופות נגדות פרכוסים שאינן מרדמות (כגון לבטיראצטם) למניעת פרכוסים. דקסמתזון 10 מ"ג עד 20 מ"ג במתן תוך-ורידית כל 8 עד 12 שעות. קורטיקוסטרואידים אינם מומלצים במקרה של כאבי ראש מבודדים בדרגה 3.

במקרה של היעדר שיפור לאחר 24 שעות או החמרת הרעילות הניורולוגית, יש להגביר את הטיפול באמצעות מתן מתילפרדניזולון (מינון העמסה של 2 מ"ג/ק"ג, ובהמשך 2 מ"ג/ק"ג בחלוקה ל-4 פעמים ביום; יש להפחית את המינון בהדרגה בטווח של 7 ימים).

אם קיים חשד לבצקת מוחית, יש לשקול היפרוונטילציה וטיפול היפראוסמולרי. יש לתת מתילפרדניזולון במינון גבוה (1 גרם עד 2 גרם, לחזור כל 24 שעות במידת הצורך; יש להפחית את המינון בהדרגה בהתאם לתגובת המטופל) וציקלופוספאמיד 1.5 גרם/מ"ר.

חמורה או בעלת משמעות רפואית אך אינה מסכנת חיים באופן מיידי; אשפוז או הארכת אשפוז; גורמת למוגבלות.

או

דירוג 0-2^b ICE

אם הדירוג הוא 0, אך ניתן להעיר את המטופל (כגון ער עם אפזיה גלובלית) והוא מסוגל לבצע הערכה.

או

רמת הכרה ירודה^c:

מתעורר רק בתגובה לגירוי באמצעות מגע,

או

פרכוסים^c:

• כל פרכוס קליני, מוקדי או כללי, אשר חולף במהרה, או

• פרכוסים לא קונבולסיביים ב-EEG, אשר חולפים בעקבות התערבות,

או

לחץ תוך-גולגולתי (ICP) מוגבר^c:
בצקת מוקדית/מקומית בדימות מוחי.

דרגה 4*

- מסכנת חיים.
- יש להתחיל במתן תרופות נגודות פרכוסים שאינן מרדימות (כגון לבטיראצטם) למניעת פרכוסים.
- אז
- דירוג ^b ICE
- אז
- רמת הכרה ירודה^c:
- אין אפשרות להעיר את המטופל או שנדרשים גירוי מגע נמרצים או חוזרים ונשנים על מנת להעיר, או
 - הכרה מעורפלת (סטופור) או תרדמת,
- אז
- פרכוסים^c:
- פרכוס ממושך מסכן חיים (< 5 דקות), או
 - פרכוסים קליניים או חשמליים חוזרים ונשנים ללא חזרה למצב הבסיסי ביניהם,
- אז
- ממצאים מוטוריים^c:
- חולשה מוטורית מוקדית עמוקה כגון חולשה בצד אחד (המיפריזיס) או חולשה בגפיים התחתונות (פרה-פרזיס),
- אז,
- לחץ תוך-גולגולתי (ICP) מוגבר/בצקת מוחית^c, עם סימנים/תסמינים כגון:
- בצקת מוחית דיפוזית בדימות מוחי, או
 - יציבה בלתי תקינה (decerebrate or decorticate posturing) או
 - שיתוק עצב הגולגולת VI, או
 - בצקת בעצב הראייה (פפילאדמה), או
 - משולש קושינג.

קיצורים:

ICE = אנצפלופתיה הקשורה לתאי חיסון אפקטוריים;

EEG = אלקטרואנצפלוגרם;

ICP = לחץ תוך-גולגולתי;

IV = מתן תוך-ורידי.

* דירוג לפי NCI CTCAE או ASTCT/ICANS

a הטיפול נקבע לפי האירוע החמור ביותר, שאינו מיוחס לסיבה אחרת כלשהי.

b אם ניתן להעיר את המטופל והוא מסוגל לבצע הערכת ICE, יש להעריך:

התמצאות (מתמצא בשנה, חודש, עיר, בית חולים = 4 נקודות); שיום (מציין שמות של 3 חפצים;

לדוגמה, יש להצביע על שעון, עט, כפתור = 3 נקודות); ממלא אחר הוראות (לדוגמה, "הראה לי 2

אצבעות" או "עצום את העיניים והוצא את הלשון" = נקודה 1); כתיבה (יכולת לכתוב משפט

סטנדרטי = נקודה 1); וקשב (ספירה לאחור מ-100 בעשרות = נקודה 1). אם אין אפשרות להעיר

את המטופל והוא אינו מסוגל לבצע הערכת ICE (ICANS בדרגה 4) = 0 נקודות.

c אינו מיוחס לסיבה אחרת.

8. שירות לבדיקת טרנסגן (TRANSGENE) בממאיריות משניות

חולים שטופלו בבריאנזי עלולים לפתח ממאיריות משניות. המטופלים צריכים להיות במעקב לאבחון ממאיריות משניות לאורך כל חייהם.

אם הממאירות המשנית מזוהה כממאירות ממקור תאי T, או אם קיים חשד לקשר סיבתי בינה לבין בריאנזי, יש לפנות לחברה לקבלת הוראות לגבי איסוף דגימות גידול לבדיקת טרנסגן. על אנשי הצוות הרפואי ליידע את המטופלים לגבי החשיבות של מתן הסכמה להעברת הדגימות שלהם ל-BMS לצורך בדיקת טרנסגן.

תידרש דגימת גידול עם מעורבות מאומתת במחלה הפעילה לבדיקת נוכחות הטרנסגן של בריאנזי. הדגימה המתאימה ביותר לבדיקה היא דגימת הגידול הדיאגנוסטית המקורית אשר נאספה בעבר ושימשה לאבחון הממאירות המשנית. אם דגימת הגידול הדיאגנוסטית המקורית אינה זמינה, דגימת גידול שנאספה לאחר האבחון ואושרה כמעורבת בממאירות המשנית תהיה קבילה. במקרה של ממאירות משנית עם מעורבות מח עצם, דגימה משאיבת מח עצם מועדפת על פני ביופסיית מח עצם לצורך הבדיקה, אם זמינה. בנוסף לדגימות הגידול, ייתכן כי דם היקפי שנאסף במהלך אבחון הממאירות המשנית ידרש לצורך בדיקה.

אם בדגימת הגידול יתגלה טרנסגן של בריאנזי ברמות מתאימות, תבוצע בדיקת אתר ההחדרה להערכת הקולוניות של אוכלוסיית התאים המותמרים באמצעות זיהוי השכיחות והמיקום של אתרי ההחדרה, זאת במטרה לקבוע האם מוטגנזה בעקבות ההחדרה, חשודה בהתפתחות הממאירות. אם קיים חשד למוטגנזה הנגרמת מהחדרה, ייתכן כי תבוצענה בדיקות נוספות לחקר המעורבות של תרפיית התאים המהונדסים גנטית בממאירות המשנית.

פרטים לגבי הסוגים והכמויות של דגימות הגידול והדם הקבילות לבדיקה, ומידע לגבי הבדיקות שתבוצענה נמצאים בשירות לבדיקת טרנסגן במסגרת הפרוטוקול התצפיתי CA082085 באתר clinicaltrials.gov תחת מחקר NCT06357754.

תוצאות הבדיקה ניתנות למסירה לאיש הצוות הרפואי המדווח על פי בקשה.

אם מתפתחת ממאירות משנית לאחר הטיפול בבריאנזי, אנשי הצוות הרפואי מתבקשים לפנות לחברה ישירות בטלפון 1809-388054 (שיחת חינם) או בדוא"ל MedInfo.Israel@bms.com

9. ייעוץ למטופלים

יש להמליץ למטופל לעיין בעלון לצרכן.

יש לשוחח עם המטופל על הסיכונים של CRS, רעילות נוירולוגית לרבות ICANS, וממאירות משנית ממקור תאי T. יש להמליץ למטופלים לפנות לטיפול רפואי מיידי במקרה של הופעת אחד התסמינים הבאים:

תופעות לוואי נוירולוגיות	תסמונת שחרור ציטוקינים
התופעות הבאות עלולות להיות תסמינים של ICANS:	
• בלבול	• חום
• ירידה בערנות (רמת הכרה ירודה)	• צמרמורת או רעד
• קושי בדיבור או דיבור לא ברור	• תחושת עייפות
• רעד	• קצב לב מהיר או בלתי סדיר
• תחושת חרדה	• תחושת סחרור וקוצר נשימה
• תחושת סחרחורת	• לחץ דם נמוך
• כאב ראש	

יש להמליץ למטופלים לשוחח עם הרופא אם הם חווים נפיחות חדשה בבלוטות הלימפה או שינויים בעור, כגון פריחה או גושים חדשים, אשר עלולים להיות סימנים לסרטן מסוג חדש.

יש לתת למטופל את הכרטיס למטופל וליידע אותו כי:

- התסמינים שיש לשים לב אליהם מצוינים גם בכרטיס למטופל.
- עליו לשאת את הכרטיס למטופל בכל עת, ותמיד להראות אותו לרופא או לאחות בעת מפגש עימם או אם הוא מתאשפז בבית החולים.
- מספר האצווה ופרטי ההתקשרות ימולאו בכרטיס למטופל על ידי הרופא המטפל בו בבריאנזי.

יש לייעץ למטופלים לגבי הצורך:

- להישאר בקרבת המרכז הרפואי המוסמך במשך לפחות 4 שבועות מיום קבלת העירוי.
- להימנע מנהיגה או מהפעלת מכונות כבדות או מכונות העלולות להיות מסוכנות במשך לפחות 8 שבועות לאחר עירוי בריאנזי.

10. דיווח על תופעות לוואי

דיווח על תופעות לוואי לאחר מתן בריאנזי חשוב ומאפשר ניטור מתמשך של מאזן התועלת-סיכון של הטיפול. אנשי צוות רפואי מתבקשים לדווח באופן הולם ומתאים על תופעות לוואי שהתרחשו במהלך השימוש בבריאנזי. ניתן לדווח על תופעות לוואי:

- למשרד הבריאות באמצעות הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות: www.health.gov.il או ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il>
- ל-BMS בטלפון: 1809-388054 (שיחת חינם) או בדוא"ל: MedInfo.Israel@bms.com

11. פרטי התקשרות עם החברה

למידע הנוגע לחומרי הדרכה לצוות הרפואי, לעלון לרופא הישראלי ולמידע למטופל, או אם יש לך שאלות, אנא פנה ל-BMS בטלפון: 1809-388054 (שיחת חינם) או בדוא"ל: MedInfo.Israel@bms.com

12. מקורות מידע

1. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95. Errata in *Blood*: 2015;126(8):1048 and *Blood* 2016;128(11):1533.

