

ממדף התרופות

גל ספיר

עם זאת, כשליש מהחולים סובלים מתסמינים שדורשים טיפול, כבר בעת האבחון. בחירת הטיפול מתבססת על מצבו התפקודי של החולה ומחלות הרקע שלו (טבלה 1). בשל גילם המבוגר של קבוצת מטופלים זו, מרביתם סובלים ממחלות רקע משמעותיות ואינם מתאימים לטיפול אגרסיבי. לפיכך, מטרת הטיפול בקבוצת חולי ה-CLL הטיפוסיים הינה השריית הפוגה ממושכת, שתוביל להארכת תוחלת החיים ולשיפור איכותם.

מנגנון פעולה

Gazyva הינה נוגדן חד שבטי כנגד החלבון CD-20, המבוטא על דופן תאי B (התאים הממאירים ב-CLL). הנוגדן נקשר לתאי B וגורם להרס ממוקד שלהם, הן באופן ישיר והן באמצעות שפעול מערכת החיסון כנגדם.

בשונה מנוגדנים סוג I (כדוגמת Rituximab), Gazyva הינו נוגדן מסוג II שעבר תהליך של הנדסת סוכרים, המאפשר הרס תאים ישיר מוגבר ופעילות מוגברת של הרס התא על-ידי שפעול מערכת החיסון (תרשים 1).

יעילותה ובטיחותה של Gazyva נבדקו במחקר פאזה III רנדומלי, CLL11, שנערך בקרב חולי CLL טיפוסיים, במחקר נמצא, כי משלב Gazyva+Chlorambucil האריך משמעותית את משך הזמן ללא התקדמות מחלה

GAZYVA

שם מסחרי: GAZYVA®

מרכיב פעיל: OBINUTUZUMAB

במסגרת סל שירותי הבריאות הממלכתי לשנת 2015, Gazyva תינתן בהתוויה הבאה: לטיפול בלויקמיה מסוג Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) בשילוב עם Chlorambucil, בחולים שטרם קבלו טיפול למחלתם ואשר אינם מתאימים (unfit) לטיפול כימותרפי אינטנסיבי, על רקע גיל, או מחלות רקע, או מצב תפקודי.

רקע

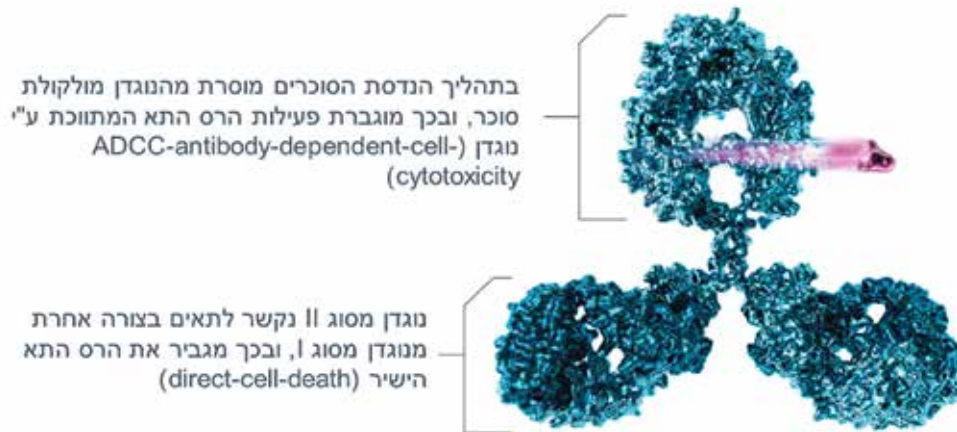
CLL פוגעת בעיקר באנשים מבוגרים (גיל ממוצע 72 שנים). המחלה נגרמת כתוצאה מהתרבות בלתי מבוקרת של לימפוציטים, אשר לא השלימו לחלוטין את תהליך הבשלתם ותפקודם לקוי. התאים הממאירים תופסים במשך הזמן, את מקומם של תאי הדם התקינים במח העצם וכתוצאה מכך גורמים לזיהומים, לאנמיה ולדימומים. קצב התקדמות המחלה איטי בדרך-כלל, ורבים מהחולים אינם נזקקים לטיפול במשך חודשים או שנים מזמן האבחון.

טבלה 1: קטגוריות לבחירת טיפול ב- CLL

unfit-No-Go	Slow-Go-less fit	Go-Go-fit
חולים במצב תפקודי ירוד	חולים במצב תפקודי בינוני עם מחלות רקע	חולים במצב תפקודי תקין ללא מחלות רקע משמעותיות
טיפול תומך	Gazyva + Chlorambucil	Rituximab+ Fludarabine+ Cyclophosphamide פרוטוקול FCR

גל ספיר, MSc, RN, אחות ראשית אשפוז יום המטולוגי, מרכז רפואי הדסה עין כרם. gals@hadassah.org.il

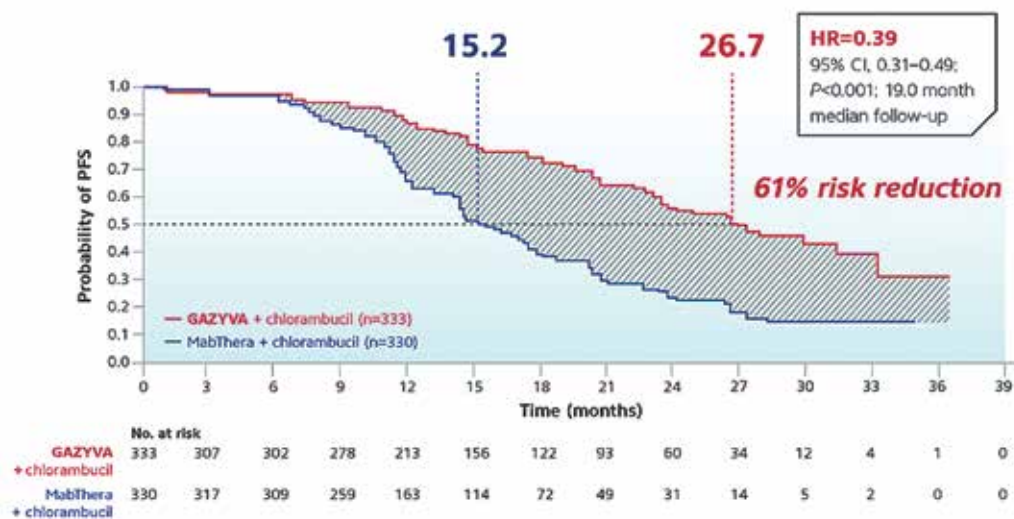
תרשים 1: מנגנון הפעולה של Gazyva



אופן המתן, מינון ותופעות לוואי

Gazyva ניתנת בעירוני תוך-ורידי בששה מחזורי טיפול, אורכו של כל מחזור 28 ימים. המינון של התרופה מחולק לשניים, במחזור הטיפול הראשון (טבלה 2). הנוגדן, ככל טיפול ביולוגי, עשוי לעורר תגובה אלרגית עד כדי תגובה אנפילקטית וכן תסמונת של תמס הגידול (Tumor Lysis Syndrome). תגובות בזמן מתן הטיפול כוללות בין היתר: חום, צמרמורת, עייפות, כאב ראש, בחילות ושלשולים, בדרגה קלה עד קשה. ברוב המקרים התופעות מתרחשות במהלך הטיפול הראשון, אך לעיתים יופיעו גם בטיפולים הבאים. לפני מתן התרופה על החולה לקבל פרה-מדיקציה, הכוללת: סטרואידים, אנטי-היסטמין ותכשיר להורדת חום, עפ"י הנחיות.

(PFS - progression free survival) בהשוואה למשלב Rituximab+Chlorambucil (תרשים 2). כמו כן נמצא, כי משלב זה האריך משמעותית את משך ההישרדות הכוללת (OS - overall survival) בהשוואה לטיפול עם Chlorambucil בלבד. המטופלים במחקר אשר קיבלו Gazyva+Chlorambucil הגיעו באחוזים גבוהים יותר להפוגה מלאה (CR - complete remission) ולהיעדר מחלה שאריתית (MRD - minimal residual disease) בדם ובמח העצם. על-סמך תוצאות מחקר ה-Gazyva CLL11 מומלצת כאופציה הטיפולית המועדפת בקו טיפולי ראשון, בחולי CLL טיפוסיים, לפי הנחיות מעודכנות של ה-NCCN לטיפול ב-CLL.



תרשים 2: PFS בחולי CLL: Gazyva+Chlorambucil/Rituximab+Chlorambucil

מרתק של בניית קווים מנחים למתן התרופה ולחברת התרופות להתחבר לשטח. מפגש ייעודי מקצועי לצוות הסייעוד במחקר בארץ, שנעשה באדיבות חברת רוש, אפשר לצוותים להתעדכן במידע הנוגע למחקר ולשתף בניסיון. היתה לנו הזכות להיות בחוד החנית של המחקר הרפואי העולמי, ולחזות בניסים שתרופה חדשה יודעת לחולל.

מקורות

Ferrara, C., Brünker, P., Suter, T., Moser, S., Püntener, U., & Umaña, P. (2006). Modulation of therapeutic antibody effector functions by glycosylation engineering: influence of Golgi enzyme localization domain and co-expression of heterologous beta1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase III and Golgi alpha-mannosidase II. *Biotechnology & Bioengineering*, 93:851–861.

GAZYVA® Israeli prescribing information, February 2015.
2. NHB reimbursement guidance 2015.

Goede, V., et al. (2014). Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*, 370:1101–1110.

Mössner E, Brünker P, Moser S, et al. (2010). Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*, 115:4393–4402.

NCCN, V1 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp

המחזור	יום הטיפול	מינון Gazyva
מחזור 1	יום 1	100 מ"ג
	יום 2	900 מ"ג
	יום 8	1000 מ"ג
	יום 15	1000 מ"ג
מחזור 2-6	יום 1	1000 מ"ג

טבלה 2: המינון המומלץ של Gazyva

סיכום

התרופות הביולוגיות שינו את פני ההמטולוגיה ומהוות קרקע פורייה למחקר ופיתוח. תהליך של מחקר קליני והשקה של תרופה חדשה, הינו מרתק ומלא תקווה. יחד עם זאת, מחקר קליני דורש התגייסות ופתיחות של הצוות המטפל לשינוי, לעמל רב של איסוף נתונים, לחידוש ולמידה. אנו, באשפוז יום המטולוגי בהדסה, לקחנו על עצמנו את האתגר וגייסנו את המספר הגבוה ביותר של נחקרים למחקר ה-GREEN. להבנתנו, כבכל תחום אחר ברפואה, המפתח להצלחה הינו השותפות שלנו האחיות עם צוותים רב מקצועיים. במקרה זה, עבודה יד ביד עם הרופאים, עם צוות מתאמי המחקר וחברת התרופות רוש, אפשרה את השקת התרופה משלב המחקר ועד הטמעתה, לאחר שנכללה בסל התרופות. העבודה המשותפת עם נציגי חברת רוש, אפשרה לנו האחיות, לקחת חלק פעיל בתהליך